

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年10月28日 (28.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/092180 A1

(51) 国際特許分類: C07D 493/14,
A61K 31/35, A61P 37/08, 17/00, 29/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005451

(22) 国際出願日: 2004年4月16日 (16.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-113976 2003年4月18日 (18.04.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一サントリーファーマ株式会社 (DAIICHI SUNTORY PHARMA CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒1028530 東京

都千代田区麹町五丁目7番地2 Tokyo (JP). 株式会社第一サントリー生物医学研究所 (DAIICHI SUNTORY BIOMEDICAL RESEARCH CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒6188513 大阪府三島郡島本町若山台一丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

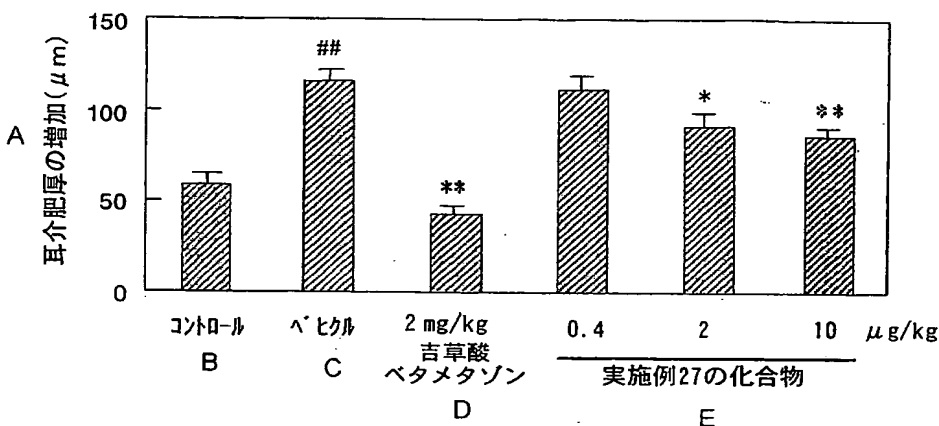
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中塚 隆 (NAKAT-SUKA, Takashi) [JP/JP]; 〒6180024 大阪府三島郡島本町若山台1丁目5-9-405 Osaka (JP).

(74) 代理人: 草間 攻 (KUSAMA, Osamu); 〒1020072 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 岩田ビル7階 草間特許事務所 Tokyo (JP).

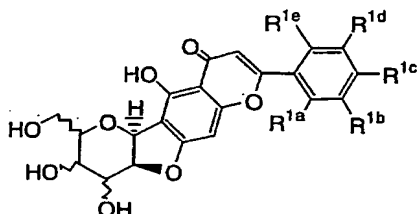
[続葉有]

(54) Title: FLAVONE DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THEM, AND DRUGS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: フラボン誘導体、その製造法およびそれらを含む医薬



A...INCREASE OF AURICULAR THICKENING (μm)
B...CONTROL
C...VEHICLE
D...BETAMETHASONE VALERATE
E...COMPOUND OF EXAMPLE 27



(I)

(57) Abstract: A process for the production of flavone derivatives of the general formula (I) exhibiting anti-inflammatory activity; intermediates for the production thereof; and processes for producing the intermediates: (I) [wherein R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} and R^{1e} are each independently hydrogen, hydroxyl, straight- or branched-chain alkoxy having 1 to 6 carbon atoms, straight- or branched-chain alkyl having 1 to 6 carbon atoms, or halogeno]. Further, the invention provides novel compounds of the general formula (I) (with the proviso that the compound wherein R^{1c} is OH, R^{1a}, R^{1b}, R^{1d}, and R^{1e} are hydrogen, and the sugar moiety is D-mannose is excepted), pharmacologically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions containing both.

[続葉有]



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

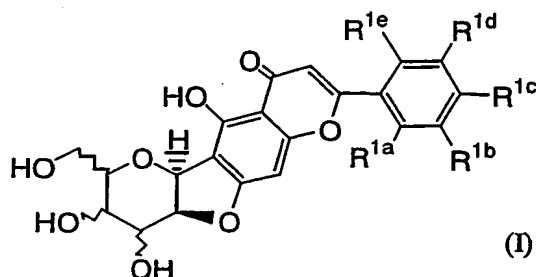
- 国際調査報告書
- 補正書・説明書

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

抗炎症作用を有する、次式 (I):



(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルキル基またはハロゲン原子を表わす)

で表わされるフラボン誘導体の製造方法ならびに製造中間体および中間体の製造方法を提供する。さらに、新規な前記式 (I) で表わされる化合物 (但し、 R^{1c} がOHであり、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1d} および R^{1e} が水素原子であり、糖部分がD-マンノースである化合物は除く) およびその薬理学的に許容される塩ならびにそれらを含む医薬組成物を提供する。

明細書

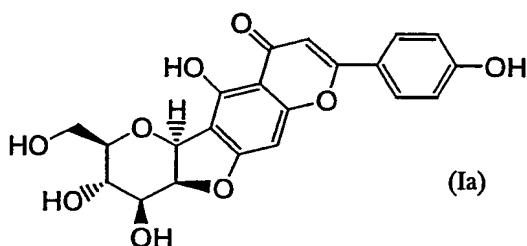
フラボン誘導体、その製造法およびそれらを含む医薬

5 技術分野

本発明は、抗炎症作用を有する新規フラボン誘導体、またはその薬理学的に許容される塩およびそれらの製造法、ならびにその製造中間体に関する。

背景技術

10 これまでに、抗炎症作用を有する多くのフラボン類が知られている。本発明者
は抗炎症作用を有する化合物に関し鋭意研究を行ってきた結果、今回、新規で強
力な抗炎症作用を有する新規フラボン誘導体を見出した。さらに、本発明が提供
する新規フラボン誘導体を製造する方法を利用することにより、ウーロン茶葉抽
15 出物から多段階の製造工程を経て得られた抗炎症作用を有する特願 2002-1
94828 に記載される次式 (I a) :



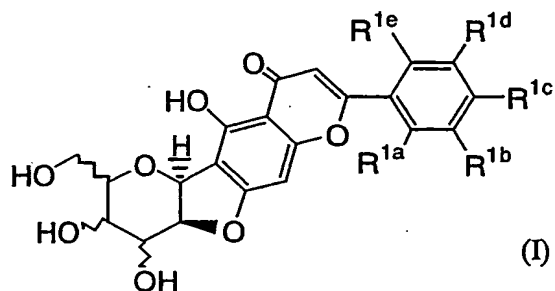
で表わされる化合物を、簡便な方法で製造できることを見出した。

また、本発明が提供する新規フラボン誘導体は、抗アレルギー作用、特にアトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎の治療に対し極めて有効なものであることを見出した。

したがって、本発明は、抗炎症作用を有し、抗アレルギー剤、特にアトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎の予防または治療に有効な、新規フラボン誘導体、またはその薬理学的に許容される塩およびそれらの製造法、ならびにその製造中間体を提供することを課題とする。

発明の開示

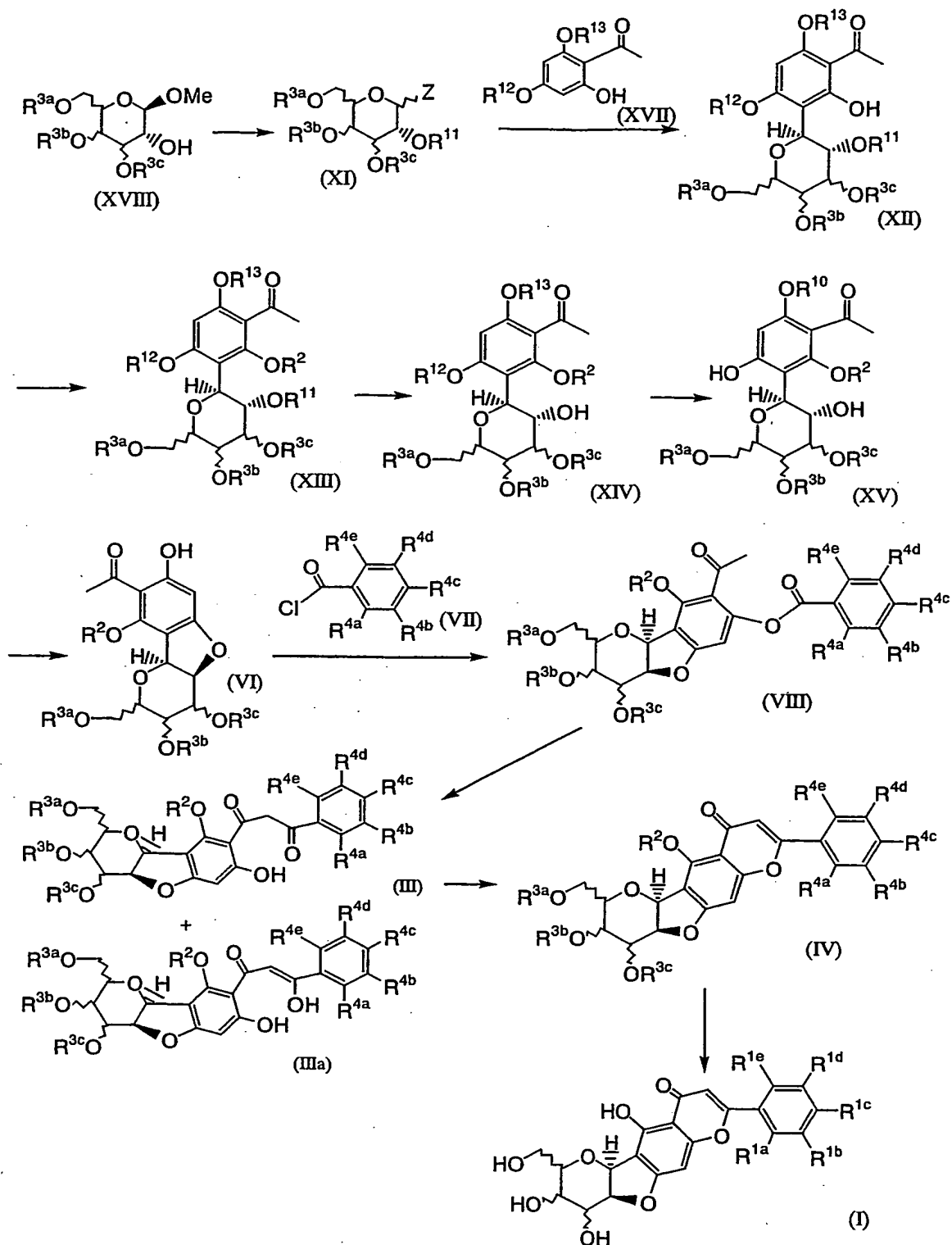
かかる課題を解決する本発明は、次式 (I) :



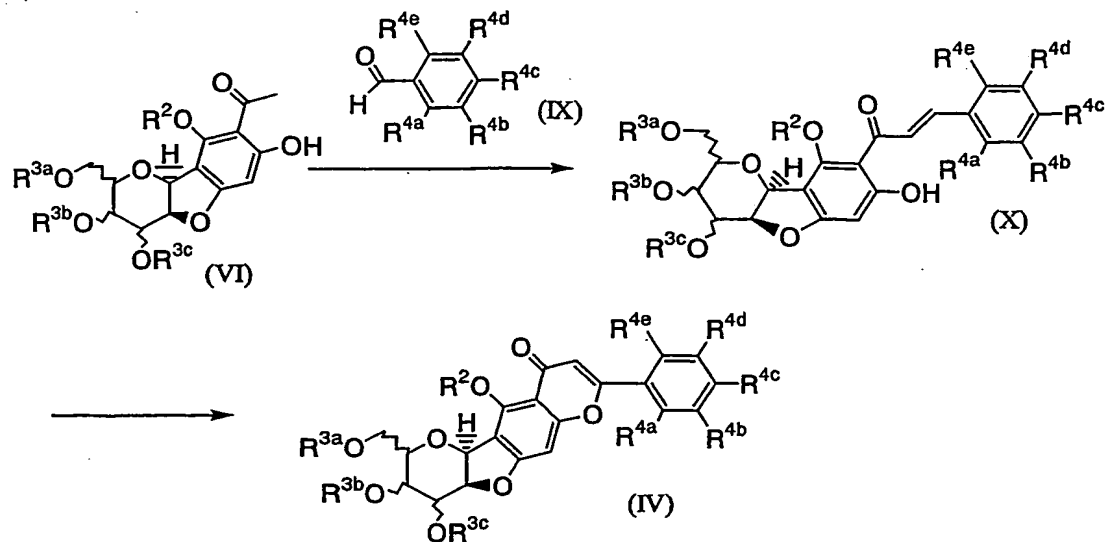
(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} は、それぞれ独立して、水素
5 原子、水酸基、炭素数 1～6 の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、炭素数
1～6 の直鎖または分岐鎖のアルキル基またはハロゲン原子を表わす)

で表わされるフラボン誘導体の製造方法ならびに製造中間体および中間体の製造
方法を提供する。さらに新規な前記式 (I) で表わされる化合物 [但し、前記式
(I a) で表わされる化合物は除く] およびその薬理学的に許容される塩ならび
10 にそれらを含む医薬組成物を提供する。

その製造方法は、具体的には、下記の化学式に示した方法により表わすことが
できる。



上記の方法の他、化合物 (VI) から化合物 (X) を経て化合物 (IV) に至る方法もある。



(上記化学式中の各置換基の定義は、後記する定義を参照のこと)


図面の簡単な説明


- 5 第1図は、実施例32の結果を示した図である。
- 図中、* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; Dunnett's test : 対ベヒクル群 ;
- ## $p < 0.01$, Student's t-test : コントロール群 対 ベヒクル群


発明を実施するための最良の形態

- 10 以下、本発明について、上記化学反応式に基づいて、詳細に説明していく。

本発明においては、特に断らない限り当業者にとって明らかなように、

記号： は、紙面の向こう側、すなわち α -配置に結合していることを表わし、

記号： は、紙面の手前側、すなわち β -配置に結合していることを表わし、

記号： は、 α -あるいは β -配置またはそれらの混合物であることを表わす。

- 15 また、式(I)あるいは式(II)で表わされる化合物、またはその薬理学的に許容される塩は、公知の方法により溶媒和物に変換することができる。適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系の溶媒(例えば、エタノール等)の溶媒和物があげられる。溶媒和物に変換する方法としては、例えば薬剤学(塩崎仁、木村聡城郎編 廣川書店(1989年)第150頁)に記載されている水
- 20 または有機溶媒から再結晶する方法があげられる。

また、ここで置換基 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^{10} で表わされる保護基

とは、水酸基に対して特定の条件下において導入できる官能基であり、特定の条件下においては反応せず、水酸基へと変換する必要が生じたときに、一定の条件下において脱保護することにより水酸基とすることができる官能基をいう。そのような R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^{10} としては、ベンジル基、*p*-ニトロベンジル基のようなアリールメチル基；アリル基；メチル基；アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基；*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基などのシリル基；*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などのように水酸基と合わさってカーボナートを形成する基を用いることができる。

- 5
10 その導入はよく知られており、例えばベンジル基を例にあげると、水酸基を有する化合物に対して、 NaH 、 K_2CO_3 などの塩基の存在下、臭化ベンジルあるいは塩化ベンジルなどを作用させることにより導入することができる。

- 15 また、その脱保護は、エタノールあるいはメタノールなどのアルコール類；酢酸エチルなどのエステル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類；酢酸などの有機酸、あるいはこれらの任意の組合せの溶媒中、 Pd -炭素、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 、 Pd 黒などの触媒存在下、水素ガス雰囲気下に攪拌することによって行うことができる。また BCl_3 、 AlCl_3 、 HBr などの酸性条件下でも脱保護することができる。

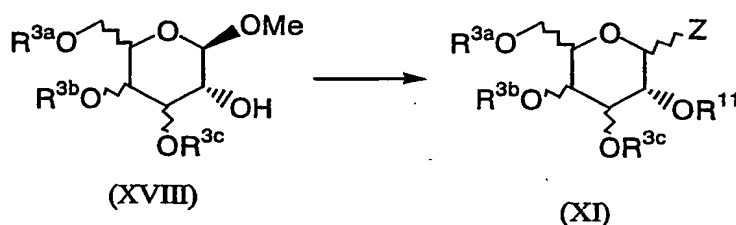
- 20 上記に示した保護基は、塩基性条件、還元的条件、酸性条件、または Bu_4NF 、 Pd などの遷移金属錯体などを用いることにより脱保護することができる。それぞれの組合せは、用いる保護基の組合せ、あるいは、脱保護を必要とする組合せによって異なるが、例えば、ベンジル基とメチル基がそれぞれ保護基として用いられている場合には、 Pd -炭素存在下水素ガスを作用させれば、ベンジル基のみを脱保護することができ、 BCl_3 を作用させることによってフェノール
25 性水酸基の保護基としてメチル基を用いている場合には、ベンジル基およびメチル基が同時に脱保護される。また、 AlBr_3 をアセトニトリル中作用させることによってフェノール性水酸基の保護基としてメチル基を用いている場合には、他の水酸基がベンジル基で保護されても、メチル基のみを選択的に脱保護させることができる。

上記した以外にも容易かつ選択的に導入および脱保護できる基であれば、特に限定されない。例えば、保護基の選択、組合せ、脱保護条件などについては、T. W. Greene, P. G. M. Wuts : 「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd. Ed., John Wiley & Sons, Inc. New York 1991」などを参考にすることができる。

5

以下に本発明の各製造工程について詳細に説明する。

第一工程：



(式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{11} は水酸基の保護基を表わし、 Z はイミダートあるいはフッ素原子を表わす)

10

この第一工程は、保護されたメチルピラノシドの2位の水酸基を R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} とそれぞれ異なる条件により脱保護できる保護基を導入した後、メチルピラノシドの加水分解、次いで1位にイミダートあるいはフッ素原子を導入する工程である。出発原料である化合物(XVII)は、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} がベンジル基である場合には Danishefsky らの方法「J. Amer. Chem. Soc., Vol. 111, 6661, (1992)」により、合成することができる。また、その他の保護基を用いた場合にもそれに準じた方法、あるいは、これを原料にして合成することができる。

15

置換基 R^{3a} 、 R^{3b} あるいは R^{3c} としては、ベンジル基、アリル基などのエーテル型保護基；*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基のようなシリルエーテル型保護基；アセチル基、ベンゾイル基等のアシル型保護基であり、 R^{11} としては、*p*-ニトロベンジル基、ベンジル基、アリル基などのエーテル型保護基；あるいは*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基などのシリルエーテル型保護基をあげることができる。

20

この場合、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{11} は、同時に同じ保護基を用いることはない。 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} がベンジル基であり、 R^{11} が*p*-ニトロベンジル基の場合には、式(XVII)の化合物に対して、塩化メチレン、クロロホルム

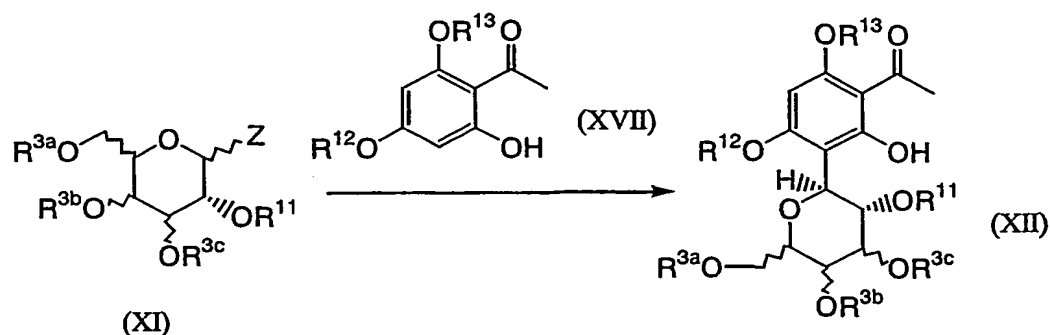
25

- ルムなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼンなどの芳香族炭化水素；エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類など、望ましくは塩化メチレン中に、酸化銀あるいはトリフルオロメタンスルホン酸銀（I）の存在下、0～80℃、好ましくは室温～40℃で、塩化p-ニトロベンジルあるいは臭化p-ニトロベンジルを作用させることにより、2-O-p-ニトロベンジルピラノシド誘導体を得ることができる。

- 得られた糖誘導体に対して、酸性条件下、すなわち酢酸中希硫酸、あるいは希硫酸中、室温～150℃、好ましくは90～120℃に加熱することにより、1-ヒドロキシピラノース誘導体を得ることができる。これはさらに、ジアザビシクロウンデセン（DBU）のような有機塩基あるいはCs₂CO₃などの無機塩基の存在下、トリクロロアセトニトリルを塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼンなどの芳香族炭化水素；エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類あるいはこれらの2種以上の混合物などを溶媒として用いることができるが、望ましくは、塩化メチレン中0～60℃、好ましくは室温にて反応させることにより、化合物（XI）[Z：-O(C=NH)-C
- 15 Cl₃]を得ることができる。

- あるいは、上記に示した1-ヒドロキシピラノース誘導体に対して、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素あるいはこれらの混合溶媒中-78℃～-40℃において（ジメチルアミン）サルファートリフルオリドを作用させるか、1-ヒドロキシピラノース誘導体を通常の方法により1-アセチル体に誘導した後、ピリジン-HF錯体を作用させることによっても、化合物（XI）[Z：F]を得ることができる。
- 20

第2工程：



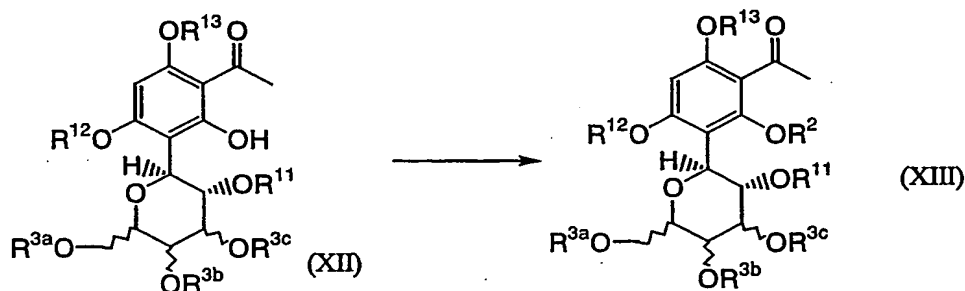
本第2工程は、ピラノース誘導体 (X I) に対して、2', 4', 6' -トリヒドロキシアセトフェノン誘導体 (X V I I) [式中、R¹²およびR¹³は、この反

5 応において反応を阻害せず、かつ反応しないものであればよく、例をあげれば、ベンジル基など； α -ブチルジフェニルシリル基などのようなシリルエーテルなどを用いることができる] を、ルイス酸の存在下作用させることにより、選択的にC-グリコシドを形成する反応である。

化合物 (X V I I) を -78℃ ~ 60℃、好ましくは -40℃ ~ 室温において、

10 B F₃ ジエチルエーテル錯体、トリメチルシリル トリフルオロメタンスルホン酸 (TMSOTf)、Cp₂HfCl₂ - AgClO₄ 等の反応促進剤を作用させることによって化合物 (X I I) を得ることができる。

第3工程



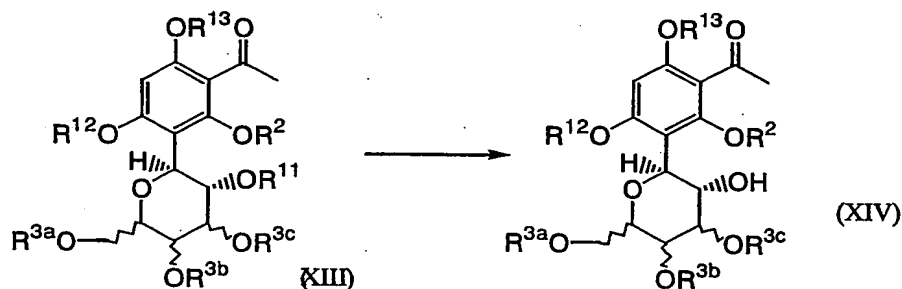
15 本第3工程は、化合物 (X I I) のフェノール性水酸基の保護を行う工程である。保護基としては、他の水酸基の保護基であるR¹¹、R¹²、R¹³の保護基の脱保護過程において反応しないものであればよいが、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R¹¹、R¹²、R¹³の保護基の種類によって、例えば、メチル基、アリル基、ビニル基な

20 どのエーテル性保護基；メチルチオメチル基、トリメチルシリルメトキシメチル

基などのアセタール型保護基；アセチル基、ベンゾイル基などのアシル型保護基などを用いることができる。

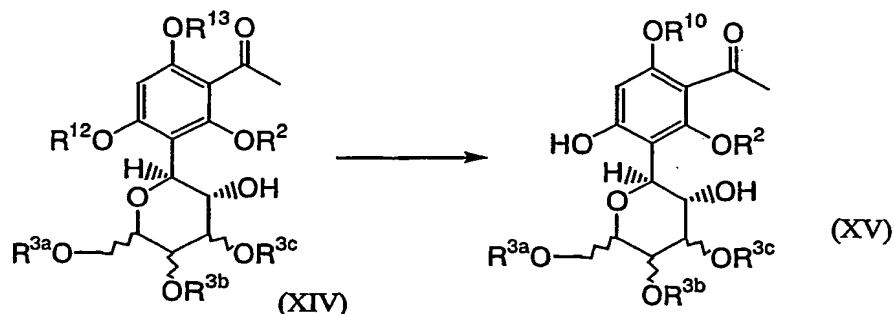
- 例えば、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{12} 、 R^{13} がベンジル基であり、 R^{11} がp-ニトロベンジル基である場合には、 R^2 として、例えばメチル基を選ぶことができる。保護基の導入方法としては、通常の製造方法で用いられるものを適用すればよいが、メチル基を導入する場合には、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類；あるいはジメチルホルムアミドのようなアミド類を溶媒として用い、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaH などの無機塩基、あるいはジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下、 MeI 、 Me_2SO_4 などのメチル化剤を
- 5
- 10
- −20℃ないし80℃で作用させることにより得ることができる。得られた目的物は必要であれば再結晶、クロマトグラフィーによって精製することができる。

第4工程



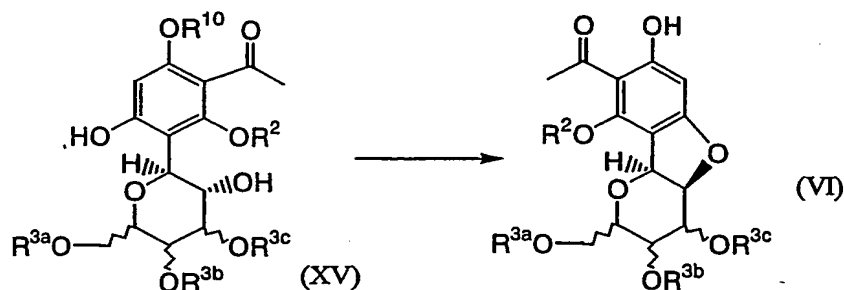
- 15 本第4工程は、ピラノースの2位の水酸基である R^{11} の保護基の脱保護工程である。脱保護条件としては、水酸基の保護基である R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{12} 、 R^{13} の保護基がこの脱保護過程において反応しないものであればよい。例えば、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{12} 、 R^{13} がベンジル基であり、 R^2 がメチル基であり、 R^{11} がp-ニトロベンジル基である場合には、大過剰のインジウム粉末の存在下、
- 20
- メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類と水との混合溶媒中、塩化アンモニウム水溶液を室温ないし100℃、好ましくは60℃ないし90℃で反応させることによって目的化合物(XIV)を得ることができる。得られた目的物は、必要であれば再結晶、クロマトグラフィーによって精製することができる。

第5工程：



- 本第5工程は、水酸基の保護基である R^{12} の脱保護工程である。脱保護条件としては、水酸基の保護基である R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} がこれらの脱保護過程において反応しないものであればよい。また、保護基 R^{13} は、この工程において脱保護されても、あるいは、反応しなくてもよい。例えば、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{12} 、 R^{13} がベンジル基であり、 R^2 がメチル基である場合には、水素ガス雰囲気下、Pd-炭素触媒をテトラヒドロフランのようなエーテル類を溶媒として用い、0℃ないし室温、好ましくは室温において常圧下これを攪拌し、反応完了後触媒を濾過した後、溶媒を減圧下に留去することによって目的化合物(XV)〔式中、 R^{10} は水素原子あるいは保護基を表わす〕を得ることができる。この場合には、 R^{13} も脱保護され R^{10} は水素原子となる。得られた目的物は、必要であれば再結晶、クロマトグラフィーによって精製することができる。

15 第6工程：



- 本第6工程は、糖2位水酸基とフェノール性水酸基との、糖2位水酸基の立体反転を伴った脱水縮合反応工程、および R^{10} が水酸基の保護基である場合にはその脱保護反応である。置換基 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{10} はこの反応において反応しないものであればよいが、例えば、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} としてベンジル基、

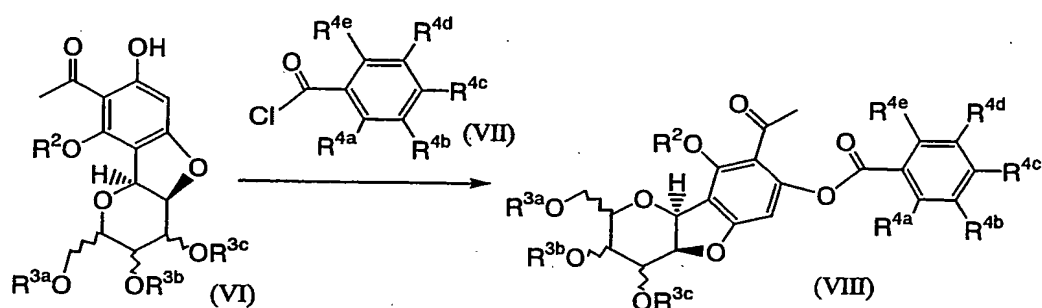
R^2 としてメチル基、 R^{10} として水素原子などをあげることができる。

反応は、例えば、光延反応を利用することにより行うことができる。具体的には、トリフェニルホスフィン等のアリールホスフィン；あるいはトリブチルホスフィンなどのトリアルキルホスフィンの存在下、ジエチルアゾジカルボキシラートあるいはテトラメチルアゾジカルボキサミドなどの通常の光延反応に用いられるアゾ化合物をベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類中、 -40°C ないし 40°C 、好ましくは室温にて1時間ないし48時間反応させることによって得ることができる。

- 10 R^{10} が水素原子である場合には、反応完了後通常の後処理を行うことにより目的物(VI)が得られる。目的物(VI)は、必要であれば再結晶、クロマトグラフィーによって精製することができる。 R^{10} が水酸基の保護基である場合には、さらに保護基 R^{10} の脱保護を行う。得られた化合物(VI)は、必要であれば再結晶、クロマトグラフィーによって精製することができる。

15

第7工程：

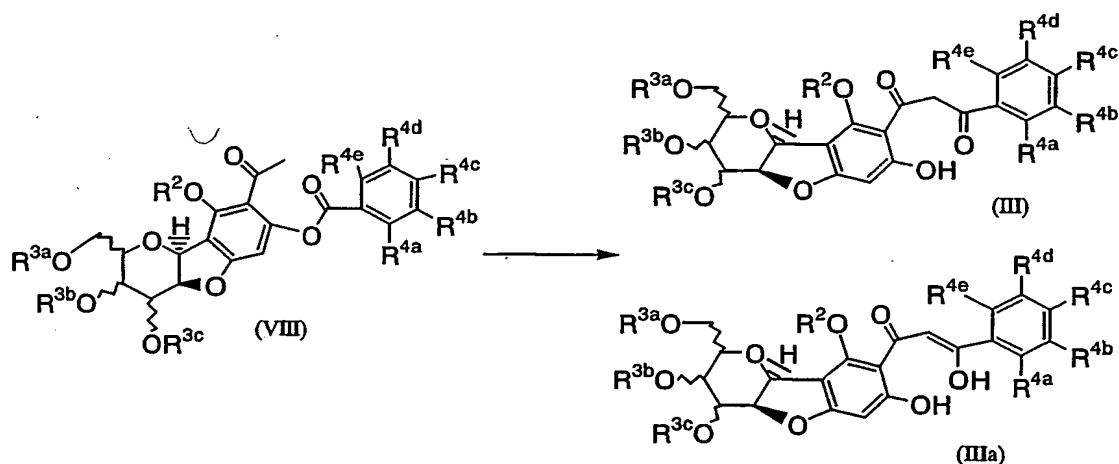


この工程において保護基である R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} は、この反応において反応しないものであればよいが、例えば、 R^2 としてメチル基などを、 R^{3a} 、

- 20 R^{3b} 、 R^{3c} としてベンジル基などをあげることができる。反応は具体的には、化合物(VI)に対して4-ジメチルアミノピリジンあるいはピリジンなどの塩基の存在下、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、あるいはこれらの組合せ混合溶媒中、1等量ないし2等量、好まし

くは1. 2等量の化合物(VII) [式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} は、請求の範囲第6項の定義と同義である] を、 -20°C ないし 40°C 、好ましくは室温において10分ないし24時間作用させる。反応完了後通常の後処理を行うことにより得られた化合物は、必要であれば再結晶、クロマトグラフィーなど通常用いられる方法により精製し、目的物(VIII)を得ることができる。

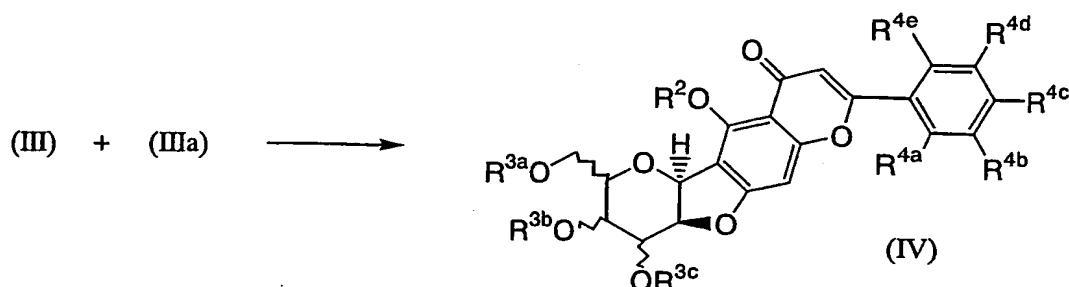
第8工程：



- 本第8工程は、化合物(VIII)から化合物(III)およびその互変異性体である(IIIa)への変換工程である。置換基 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} はこの反応において反応しないものであればよいが、例えば、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} としてベンジル基などを、 R^2 としてメチル基などをあげることができる。なお、置換基 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} は、請求の範囲第6項の定義と同義である。
- 反応は、具体的には、化合物(VIII)に対して、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類；ヘキサン、ペンタン中、あるいはこれらの組合せ混合溶媒中、LDA（リチウムジイソプロピルアミド）を1等量ないし15等量、好ましくは2等量ないし10等量を -78°C ないし 40°C 、好ましくは -20°C ないし室温にて、10分ないし2時間反応させることにより目的物を得ることができる。反応完了後通常の後処理を行うことにより得られた化合物は、必要であれば再結晶、クロマトグラフィーなど通常用いられる方法により精製し、目的物(III)およびその互変異

性体 (I I I a) を得ることができる。

第9工程：

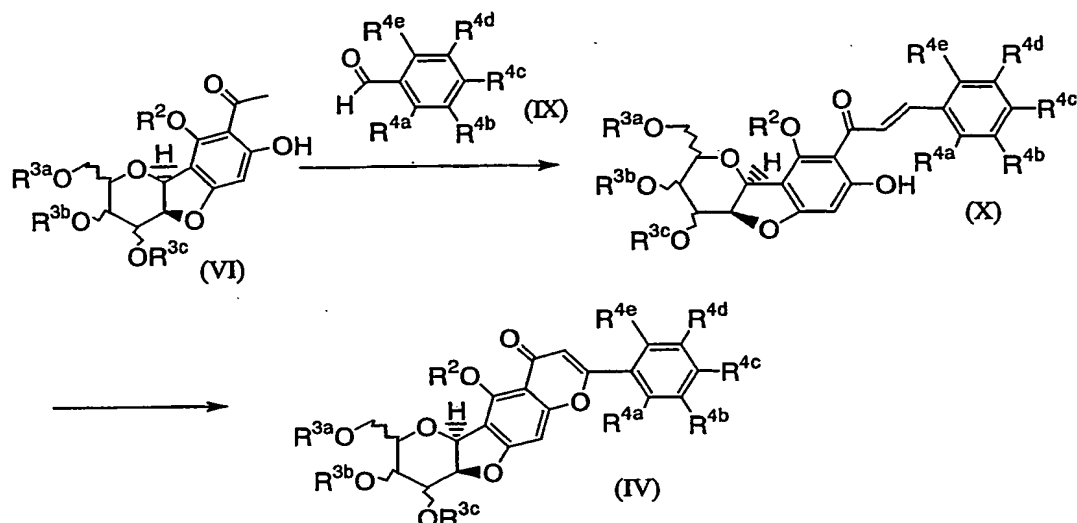


- 5 本第9工程は、化合物 (I I I) およびその互変異性体 (I I I a) からフラ
ボン骨格を構築する工程である。置換基 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} はこの反応にお
いて、反応せず、かつ反応を阻害しないものであればよい〔置換基 R^{4a} 、 R^{4b} 、
10 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} は請求の範囲第6項の定義と同義である〕が、例えば、 R^{3a} 、
 R^{3b} 、 R^{3c} としてベンジル基などを、 R^2 としてメチル基などをあげることが
できる。

- 反応は、具体的には、化合物 (I I I) およびその互変異性体 (I I I a) に
対して、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエー
テル、テトラヒドロフランなどのエーテル類；あるいはこれらの組合せ混合溶媒
中、 -20°C ないし 40°C 、好ましくは室温において、1ないし3等量のルイス
15 酸、例えばトリメチルシリル トリフルオロメタンスルホナート、あるいは塩酸
水溶液を10分ないし24時間作用させることにより、目的物 (I V) を得るこ
とができる。得られた目的物は、必要であれば再結晶、クロマトグラフィーによ
って精製することができる。

- ここに説明した第7工程、第8工程および第9工程は、以上に説明したように
20 段階的に行うこともできるが、化合物 (V I) に対してベンゼン、トルエンなど
の芳香族炭化水素；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素；ジ
エチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類；あるいはこれらの組合
せ混合溶媒中、1等量ないし4等量のジアザビシクロウンデセン (DBU) の存
在下、化合物 (V I I) を室温ないし 120°C にて作用させることによって
25 化合物 (I V) を得ることができる。

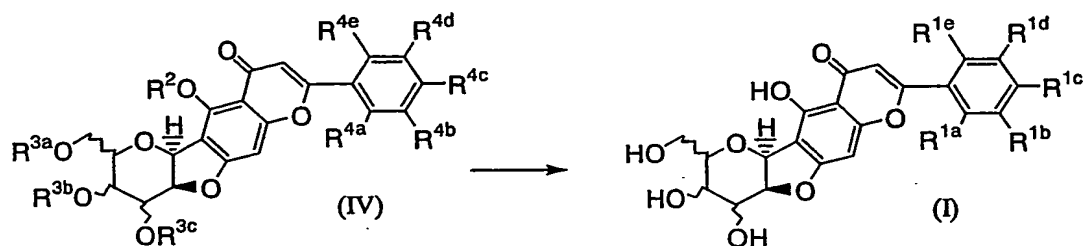
上記に述べた方法とは異なって、化合物 (I V) の製造方法として、次の方法もある。



- すなわち、化合物 (V I) [式中、置換基 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} は、請求の範囲第 6 項の定義と同義である] に対して、
- 5 ジメチルスルホキシド、ジオキサン等の水と混和する溶媒中、1 等量ないし 10 等量の塩基、例えば、 KOH あるいは $NaOH$ 水溶液の存在下、化合物 (I X) を $0^\circ C$ ないし $80^\circ C$ にて作用させ化合物 (X) とした後、必要であれば、これを通常の方法で精製し、さらに化合物 (X) に対して、酸性条件下加熱することによって化合物 (I V) を得ることができる。例えば、酸化剤としてヨウ素あるいは
- 10 DDQ (2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン) などを用いることができる。化合物 (X) に対して、酢酸ヨウドソベンゼン存在下メタノール中水酸化カリウムなどの塩基を室温にて作用させることによって、化合物 (I V) を得ることもできる。

15

第 10 工程：



本第10工程は、化合物(I V)の保護基の脱保護工程である。置換基 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} はこれまで工程において保護基として用いることができるものであればよいが、具体的には、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} としてベンジル基、アセチル基などを、 R^2 としてメチル基、アセチル基などをあげることができる。なお、
5 置換基 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} は請求の範囲第6項の定義と同義である。

脱保護の工程は、これらの保護基を水酸基に変換し、かつ化合物(I V)および化合物(I)の分解を引き起こさないような方法であればよい。それらの方法の選択に関しては、当業者であれば自明のことである。また、脱保護の条件などについては、T. W. Greene, P. G. M. Wuts: 「Protective Groups in Organic
10 Synthesis 2nd. Ed., John Wiley & Sons, Inc. New York 1991」などを参考にすることができる。

例えば、置換基 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} としてベンジル基であり、 R^2 としてメチル基である化合物(I V)に対して、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素；あるいはこれらの組合
15 せ混合溶媒中、 BCl_3 を $-20^{\circ}C$ ないし $40^{\circ}C$ 、好ましくは $0^{\circ}C$ ないし室温にて、10分ないし5時間作用させ、その後 $-20^{\circ}C$ ないし $40^{\circ}C$ 、好ましくは $0^{\circ}C$ ないし室温にてメタノール中10分ないし2時間攪拌した後、酢酸-水の混合溶媒中攪拌、あるいはメタノールと塩酸水溶液の混合溶媒中攪拌し、得られる反応溶液を通常の後処理を行うことにより得ることができる。この目的物は、必要であれば再結晶、クロマトグラフィーなど通常用いられる方法により精製すること
20 ができる。

また、置換基 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} がアセチル基の場合には、テトラヒドロフラン等のエーテル類；エタノール、メタノールなどのアルコール類中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基を作用させることによって化合物(I)
25 を得ることができる。この工程は、必ずしも一段階で行う必要はなく、数段階に分割して行うこともできる。また、置換基 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} に水酸基の保護基をその基の中に有するものがあれば、この保護基の脱保護工程中、あるいは別途その保護基を脱保護する工程を行うことによって、化合物(I)を得ることができる。

また、脱保護の方法として、精製工程の簡略化、あるいは収率の向上などを目的として、先ず置換基 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} で示される保護基を全て、あるいはその一部を脱保護し、生成する水酸基に別の保護基を導入した後に脱保護工程を行うこともできる。このとき新たに導入する保護基としては、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基； t -ブチルジメチルシリル基、 t -ブチルジフェニルシリル基などのシリル基； t -ブトキシカルボニル基、ベンゾイルオキシカルボニル基などのように水酸基と合わさってカーボナートを形成する基を用いることができる。これらの保護基を導入した場合の脱保護の方法は、当業者に自明であるが、例えば、T. W. Greene, P. G. M. Wuts: 「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd. Ed., John Wiley & Sons, Inc. New York 1991」などを参考にすることができる。例えば、 R^2 がメチル基であり、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} としてベンジル基を用いた場合には、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} を脱保護した後、生成した水酸基をアセチル基で保護した後、これを再度、全ての保護基を同時に脱保護することができる。

15

本発明が提供するフラボン誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩は、抗アレルギー作用を示し、特にTNCB（2，4，6-トリニトロ-1-クロロベンゼン）により誘発される耳介浮腫形成抑制作用を示すことから、抗アレルギー剤として、特にアトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎の治療に対して有効な化合物である。

20

本発明が提供するフラボン誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩を抗アレルギー剤、特にアトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎の治療に対し適用する場合には、例えば、フラボン誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩をそのまま、あるいは水等で希釈して、あるいは公知の医薬用担体と共に製剤化して、経口的に投与することができる。その製剤の形態は特に制限されず、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、トローチ剤等の経口的固形製剤として投与することができる。

25

製剤化に用いられる医薬用担体としては、製剤学的に許容される、固形製剤における各種の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を、また液状製剤における各種

の賦形剤、懸濁化剤、結合剤等をあげることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色料、甘味剤などの添加物を用いることもできる。

- 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、形質無水ケイ酸などをあげることができ、滑沢剤としては、例えば、
- 5 ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどをあげることができる。また結合剤としては、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどをあげることができる。さらに崩壊剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、クエン酸ナトリウム、炭酸ナトリウムなどをあげることができる。
- 10

- 液剤に使用される媒体としては、例えば精製水、アルコール、プロピレングリコールなどがあげられ、懸濁化剤としては、例えば、ステアリン酸エタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化
- 15 ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤、さらにはポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子化合物などをあげることができる。

- 20 防腐剤としては、メチルパラベン、エチルパラベン等のパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール等をあげることができ、抗酸化剤としては、アスコルビン酸などをあげることができる。

- 本発明が提供するフラボン誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩を抗アレルギー剤、特にアトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎の治療剤として用いる場合の
- 25 投与量は、患者の年齢、体重、疾患の種類およびその重篤度、ならびに投与経路により一概に限定し得ないが、一般に1日1～3回の投与で、一処理あたり0.001～100mg/kg程度である。

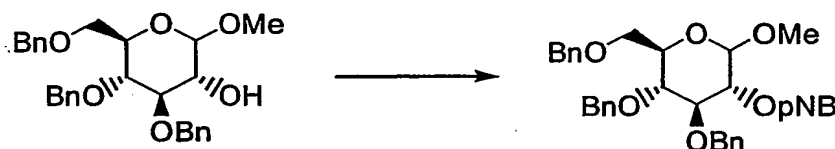
実施例

以下に本発明を実施例等によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例等により限定されるものではない。

なお、以下の実施例において使用した符号は、以下の意味を有する。

- 5 B n : ベンジル基
 pNB : p-ニトロベンジル基
 M e : メチル基
 A c : アセチル基

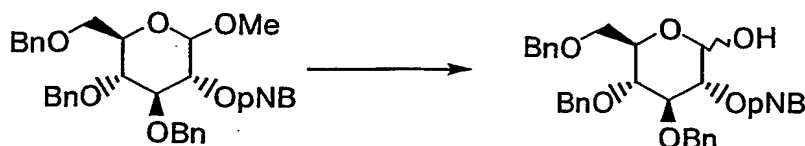
10 実施例 1 : メチル 3, 4, 5-トリ-O-ベンジル-D-グルコピラノシドの製造



- メチル 3, 4, 5-トリ-O-ベンジル-D-グルコピラノシド (1.35 g) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸銀 (990 mg)、2, 4, 6-コリジン (670 μ l) および p-ニトロベンジルプロミド (880 mg) を室温下に加えて6時間攪拌した。この反応溶液にトリフルオロメタンスルホン酸銀 (990 mg)、2, 4, 6-コリジン (500 μ l) および p-ニトロベンジルプロミド (470 mg) を室温下に加え、終夜攪拌した。生じた不溶物を濾別した後、得られた濾液を酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和重硫酸カリウム水溶液、飽和食塩水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (1.044 g) を得た。

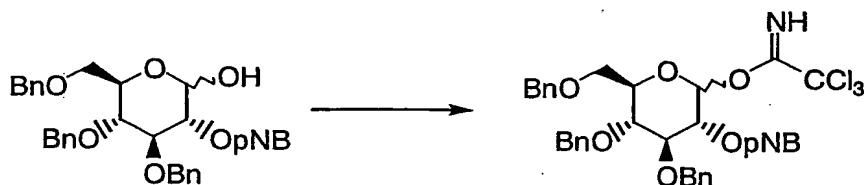
- NMR (CDCl_3) : 3.35-3.80 (m, 6H), 3.54 (s, 3H), 4.28 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.5-4.65 (m, 3H), 4.75-4.84 (m, 4H), 4.97 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 13H), 7.43 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 8.09 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$).

実施例 2 : 3, 4, 5-トリ-*O*-ベンジル-2-*O*-*p*-ニトロベンジル-D-
-グルコピラノースの製造



- 7 メチル 3, 4, 5-トリ-*O*-ベンジル-2-*O*-*p*-ニトロベンジル-D-
5 -グルコピラノシド (2.6 g) の酢酸 (28 ml) および 2 M H_2SO_4 (4
ml) 混合溶液を 20 分間加熱還流した後、 K_2CO_3 (1.4 g) と氷水の混合
物にあげ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和重曹水にて順次洗浄後、
無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、フラッシュクロマト
グラフィにて精製し、標記化合物 1.35 g を得た。
- 10 NMR (CDCl_3) : 2.83 (d, 0.5H, $J=2.6\text{Hz}$), 3.3-3.4 (m, 0.5H), 3.5-3.8 (m, 4H),
3.95-4.10 (m, 1.5H), 4.45-4.65 (m, 3H), 4.7-4.9 (m, 5H), 5.0 (d, 0.5H, $J=8.8\text{Hz}$),
5.3-5.4 (m, 0.5H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 13H), 7.45 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$),
8.05-8.15 (m, 2H).

- 15 実施例 3 : 3, 4, 5-トリ-*O*-ベンジル-1-*O*-(2, 2, 2-トリクロ
ロエタンイミドイル)-2-*O*-*p*-ニトロベンジル-D-グルコピラノースの
製造

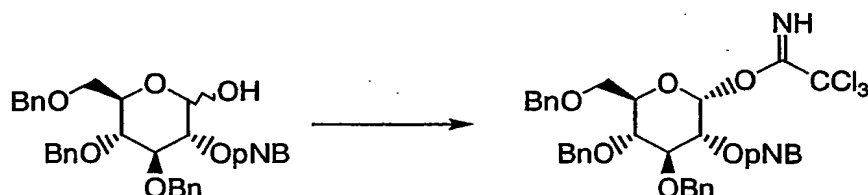


- 20 3, 4, 5-トリ-*O*-ベンジル-2-*O*-*p*-ニトロベンジル-D-グルコ
ピラノース (130 mg) の塩化メチレン溶液 (2 ml) に、 Cs_2CO_3 (5 mg)
およびトリクロロアセトニトリル (0.22 ml) を室温にて加えて 30 分
間攪拌した。そのままフラッシュカラムクロマトグラフィにて精製し、標記化
合物を α 体および β 体の混合物として 116 mg 得た。

NMR (CDCl_3) : 3.6-3.85 (m, 5H), 3.95-4.1 (m, 1H), 4.45-5.0 (m, 8H),

5.79 (d, 0.5H, J=7.5Hz), 6.57 (d, 0.5H, J=3.4Hz), 7.1-7.2 (m, 2H),
7.2-7.35 (m, 13H), 7.35-7.45 (m, 2H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.55 (s, 0.5H),
8.71 (s, 0.5H).

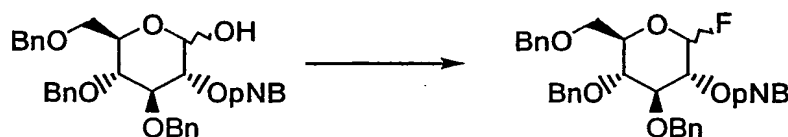
5 実施例4：3, 4, 5-トリ-*O*-ベンジル-1-*O*-(2, 2, 2-トリクロ
ロエタンイミドイル)-2-*O*-*p*-ニトロベンジル- α -D-グルコピラノー
スの製造



3, 4, 5-トリ-*O*-ベンジル-2-*O*-*p*-ニトロベンジル-D-グルコ
10 ピラノース (130 mg) の塩化メチレン溶液 (2 ml) に、ジアザビスクロウ
ンデセン (14 μ l) およびトリクロロアセトニトリル (0.22 ml) を室温
にて加えて10分間攪拌した。そのままフラッシュカラムクロマトグラフィーに
て精製し、標記化合物110 mgを得た。

NMR (CDCl₃) : 3.65-3.85 (m, 4H), 3.95-4.1 (m, 2H), 4.45-4.65 (m, 3H),
15 4.7-4.9 (m, 5H), 6.57 (d, 1H, J=3.4Hz), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.2-7.35 (m, 13H),
7.41 (d, 2H, J=8.6Hz), 8.11 (d, 2H, J=8.6Hz), 8.55 (s, 1H).

実施例5：3, 4, 5-トリ-*O*-ベンジル-2-*O*-*p*-ニトロベンジル-D
-グルコピラノシル フルオリドの製法



20

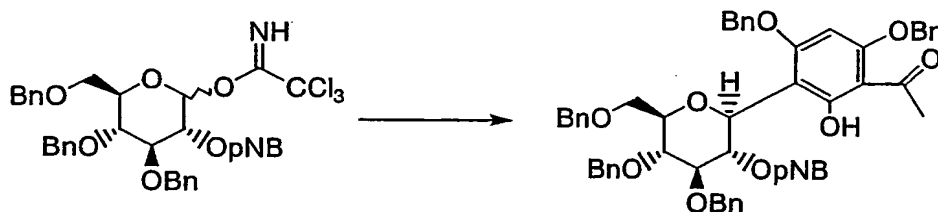
3, 4, 5-トリ-*O*-ベンジル-2-*O*-*p*-ニトロベンジル-D-グルコ
ピラノース (100 mg) の塩化メチレン溶液 (1 ml) に、-78℃にてジエ
チルアミノサルファー トリフルオリド (34 μ l) を加え、3分攪拌後飽和重
曹水を加えた。塩化メチレンにて抽出後、有機層を飽和重硫酸カリウムにて洗浄

し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(77mg)を α 、 β 配置の混合物として得た。

NMR (CDCl₃) : 3.5-4.0 (m, 6H), 4.5-4.95 (m, 8H), 5.20 (dd, 0.75Hz, 53Hz),

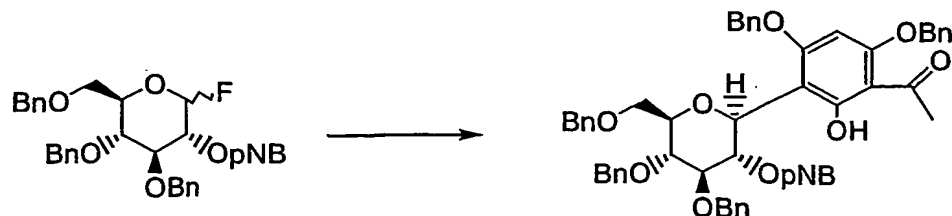
- 5 5.66 (dd, 0.25H, J=2.3Hz, 54Hz), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 13H), 7.4-7.5 (m, 2H),
8.1-8.2 (m, 2H).

実施例 6 : 4, 6-ビス (ベンジルオキシ) - 2-ヒドロキシ-3- (3, 4, 5-トリ-O-ベンジル-2-O-p-ニトロベンジル- β -D-グルコピラノシル) アセトフェノンの製造



- 3, 4, 5-トリ-O-ベンジル-1-O- (2, 2, 2-トリクロロエタンイミドイル) - 2-O-p-ニトロベンジル-D-グルコピラノース (50mg) および 4, 6-ビス (ベンジルオキシ) - 2-ヒドロキシアセトフェノン (40mg) の塩化メチレン (2ml) 溶液に、-40℃にてトリメチルシリル トリフルオロメタンスルホナート (5 μ l) を加え、徐々に室温まで昇温させた。1時間室温にて攪拌後、飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物10mgを得た。
- 20 NMR (CDCl₃) : 2.47 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 3.5-3.8 (m, 6H), 4.4-5.1 (m, 13H),
5.85 (s, 0.5H), 5.95 (s, 0.5H), 7.04 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.1-7.4 (m, 25H),
14.2 (s, 0.5H), 14.4 (s, 0.5H).

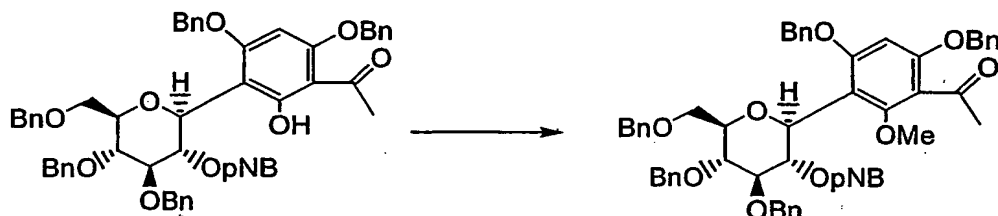
- 実施例 7 : 4, 6-ビス (ベンジルオキシ) - 2-ヒドロキシ-3- (3, 4, 5-トリ-O-ベンジル-2-O-p-ニトロベンジル- β -D-グルコピラノシル) アセトフェノンの製造
- 25



3, 4, 5-トリ- O -ベンジル-1- O -(2, 2, 2-トリクロロエタンイミドイル)-2- O - p -ニトロベンジル- D -グルコピラノシル フルオリド (56 mg) および 4, 6-ビス (ベンジルオキシ) -2-ヒドロキシアセトフェノン (98 mg) の塩化メチレン (1 ml) 溶液に、 -78°C にて $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ($25 \mu\text{l}$) を加え、徐々に室温まで昇温させた。20分室温にて攪拌後、飽和重曹水を加えた後、塩化メチレンにて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、実施例 6 と同一の標記化合物 46 mg を得た。

10

実施例 8 : 4, 6-ビス (ベンジルオキシ) -2-メトキシ-3-(3, 4, 5-トリ- O -ベンジル-2- O - p -ニトロベンジル- β - D -グルコピラノシル) アセトフェノンの製造



4, 6-ビス (ベンジルオキシ) -2-ヒドロキシ-3-(3, 4, 5-トリ- O -ベンジル-2- O - p -ニトロベンジル- β - D -グルコピラノシル) アセトフェノン (57 mg) のアセトン (1.5 ml) の溶液に K_2CO_3 (15 mg)、ヨウ化メチル ($214 \mu\text{l}$) を加え、 60°C にて 28 時間加熱攪拌した。不溶物を濾別し、溶媒を留去して得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 27 mg を得た。

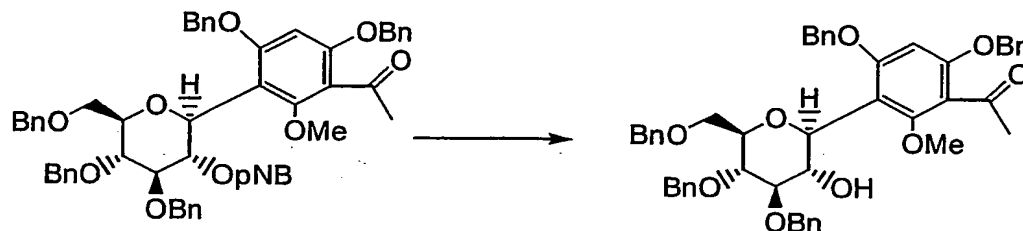
20

NMR (CDCl_3) : 2.37 (s, 1.5H), 2.47 (s, 1.5H), 3.5-3.8 (m, 9H), 4.2-5.1 (m, 13H), 6.23 (s, 0.5H), 6.24 (s, 0.5H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.15-7.45 (m, 25H), 7.85-7.95 (m, 2H).

実施例 9 : 4, 6-ビス (ベンジルオキシ) - 2-メトキシ-3- (3, 4, 5-トリ-
 ートリ- O -ベンジル-2- O - p -ニトロベンジル- β -D-グルコピラノシル)
 ル) アセトフェノンの製造

4, 6-ビス (ベンジルオキシ) - 2-ヒドロキシ-3- (3, 4, 5-トリ-
 5 - O -ベンジル-2- O - p -ニトロベンジル- β -D-グルコピラノシル) ア
 セトフェノン (505mg) のジメチルホルムアミド (7ml) の溶液にNaH
 (22mg, 60%ヌジオール)、ヨウ化メチル (1ml) を加え、室温にて40
 分熱攪拌した。酢酸エチルにて希釈後有機層を水洗した、無水硫酸ナトリウムに
 10 ラフィーにて精製し、実施例 8 と同一化合物である標記化合物を256mg得た。

実施例 10 : 4, 6-ビス (ベンジルオキシ) - 2-メトキシ-3- (3, 4,
 5-トリ- O -ベンジル- β -D-グルコピラノシル) アセトフェノンの製造

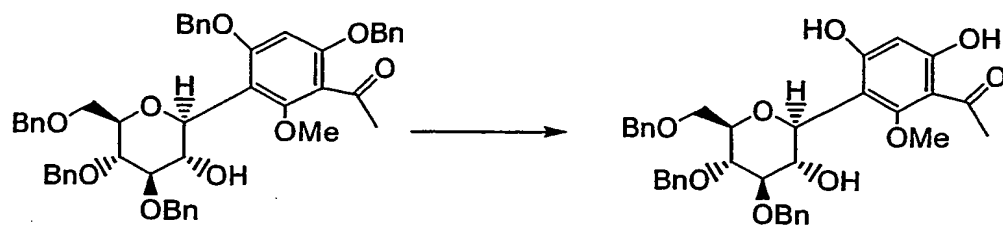


15 4, 6-ビス (ベンジルオキシ) - 2-メトキシ-3- (3, 4, 5-トリ-
 O -ベンジル-2- O - p -ニトロベンジル- β -D-グルコピラノシル) アセ
 トフェノン (256mg) のイソプロパノール (7ml) およびメタノール (7
 ml) 混合溶媒に飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.9ml)、インジウム末 (6
 40mg) を加え75℃にて32時間加熱攪拌した。不溶物を濾別した後酢酸エ
 20 チルにて希釈し、1N塩酸水溶液にて有機層を洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて
 乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに
 て精製することにより標記化合物を174mg得た。

NMR (CDCl_3) : 2.46(s, 3H), 3.5-3.8(m, 9H), 4.4-5.1(m, 11H), 6.35(s, 1H),
 7.2-7.5(m, 25H).

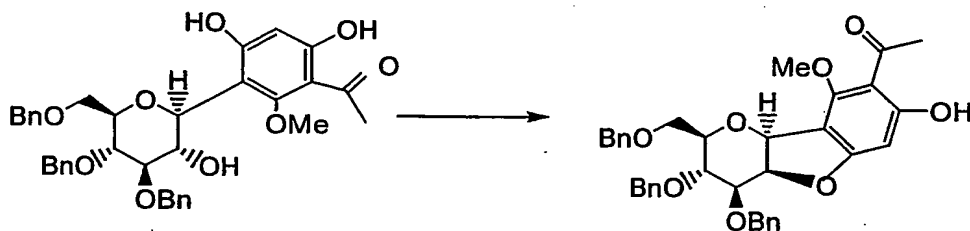
25 IR(cm^{-1}) : 3459, 2867, 1699, 1596, 1098.

実施例 11 : 4, 6-ジヒドロキシ-2-メトキシ-3-(3, 4, 5-トリ-
 O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル) アセトフェノンの製造



- 4, 6-ビス (ベンジロキシ) -2-メトキシ-3-(3, 4, 5-トリ-
 5 O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル) アセトフェノン (174 mg) のテ
 トラヒドロフラン (8 ml) 溶液に 10% Pd-炭素 (22 mg) を加え、水素
 ガス雰囲気下、常圧にて 10 時間攪拌した後触媒を濾過した。溶媒を減圧下に留
 去することにより、標記化合物を 140 mg 得た。
 NMR (CDCl₃) : 2.66 (s, 3H), 3.6-4.0 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.4-4.6 (m, 3H),
 10 4.75-4.95 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 7.15-7.35 (m, 15H), 8.55 (br, s, 1H), 12.99 (s, 1H).

- 実施例 12 : 1-[(2R, 3R, 4S, 4aR, 9bS)-3, 4-ビス (ベン
 ジロキシ) -2-[(ベンジロキシ) メチル] -7-ヒドロキシ-9-メトキ
 シ-3, 4, 4a, 9b-テトラヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] [1] ベン
 15 ゾフラン-8-イル] エタノンの製造

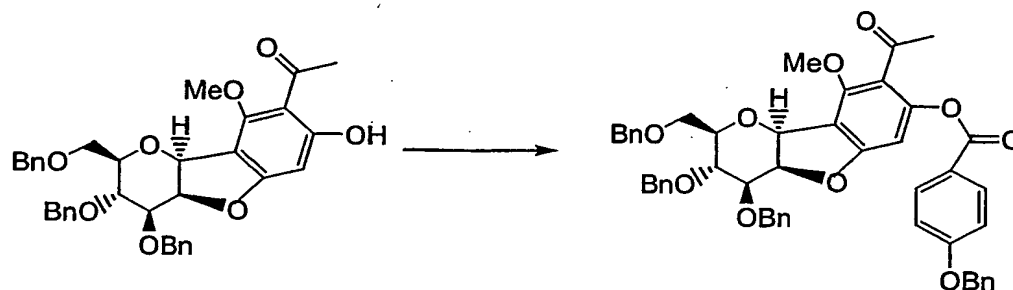


- 4, 6-ジヒドロキシ-2-メトキシ-3-(3, 4, 5-トリ-O-ベンジ
 ル-β-D-グルコピラノシル) アセトフェノン (140 mg) のベンゼン溶液
 (3 ml) に、トリブチルホスフィン (82 μl) および 1, 1'-アゾビス (N,
 20 N-ジメチルホルムアミド) (57 mg) を室温下に順次加え、5 時間攪拌した。
 反応液をそのままフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物
 101 mg を無色結晶として得た。

NMR (CDCl₃) : 2.59 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.65-3.80 (m, 2H),

3.96 (dd, 1H, J=8.6Hz, 4.7Hz), 4.14 (s, 3H), 4.47 (dd, 2H, J=14Hz, 12Hz),
4.57 (d, 1H, J=13Hz), 4.61 (t, 1H, J=4Hz), 4.77 (d, 1H, J=12Hz), 4.85-4.90 (m, 2H),
5.12 (d, 1H, J=4Hz), 6.24 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 6H), 14.07 (s, 1H).

- 5 実施例 13 : 1 - {(2 R, 3 R, 4 S, 4 a R, 9 b S) - 3, 4 -ビス (ベン
ジルオキシ) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 7 - (p -ベンジルオキシベ
ンゾイルオキシ) - 9 -メトキシ- 3, 4, 4 a, 9 b -テトラヒドロ- 2 H-
ピラノ [3, 2 -b] [1] ベンゾフラン- 8 -イル} エタノンの製造

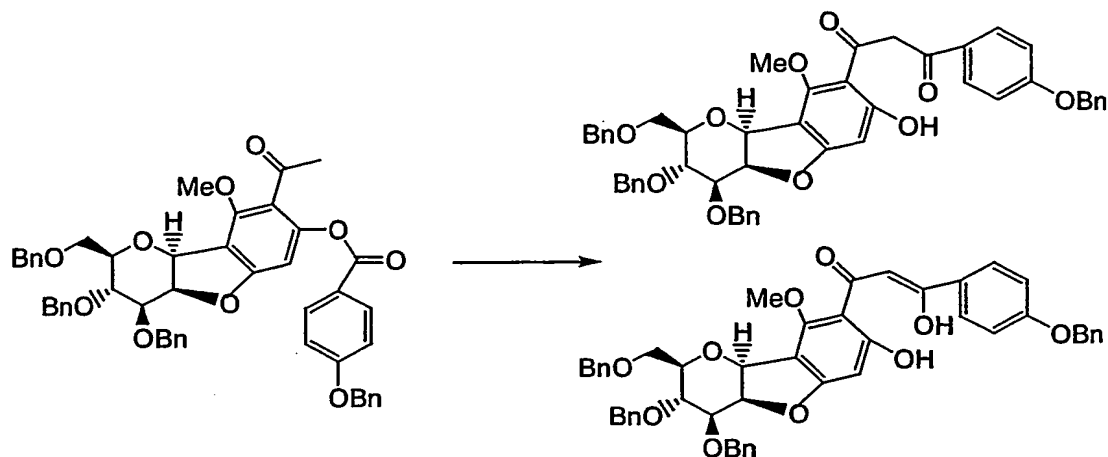


- 10 1 - {(2 R, 3 R, 4 S, 4 a R, 9 b S) - 3, 4 -ビス (ベンジルオキシ)
- 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 7 -ヒドロキシ- 9 -メトキシ- 3, 4,
4 a, 9 b -テトラヒドロ- 2 H-ピラノ [3, 2 -b] [1] ベンゾフラン- 8
-イル} エタノン (38 mg) の塩化メチレン (1 ml) 溶液に p -ベンジルオ
キシベンゾイル クロリド (16 mg)、4 - (N, N -ジメチル) アミノピリジ
15 ン (10 mg) を室温にて加え、1 時間攪拌した。そのままフラッシュカラムク
ロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を 45 mg 得た。

NMR (CDCl₃) : 2.44 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H),
3.97 (dd, 1H, J=9Hz, 5Hz), 4.06 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.59 (d, 1H, J=11Hz),
4.64 (t, 1H, J=4Hz), 4.77 (d, 1H, J=12Hz), 4.85-4.95 (m, 2H), 5.1-5.15 (m, 3H),
20 6.56 (s, 1H), 7.02 (d, 2H, J=9Hz), 7.2-7.5 (m, 20H), 8.06 (d, 2H, J=9Hz).

- 実施例 14 : 1 - {(2 R, 3 R, 4 S, 4 a R, 9 b S) - 3, 4 -ビス (ベン
25 ジルオキシ) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 7 -ヒドロキシ- 9 -メトキ
シ- 3, 4, 4 a, 9 b -テトラヒドロ- 2 H-ピラノ [3, 2 -b] [1] ベン
ゾフラン- 8 -イル} - 3 - (4 -ベンジルオキシフェニル) - 1, 3 -プロパ

ンジオンの製造 (但し、標記化合物は、その互変異性体の混合物として得られる)

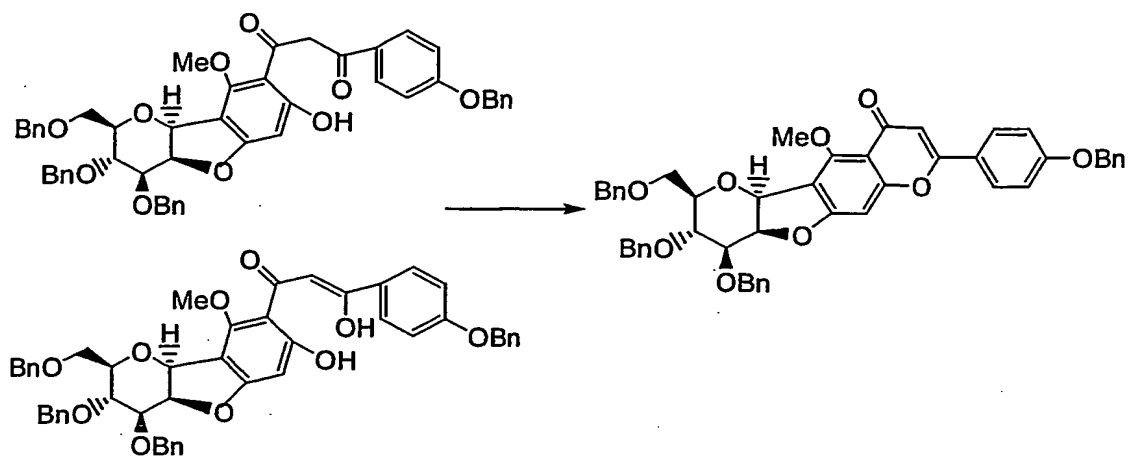


1- {(2R, 3R, 4S, 4aR, 9bS) - 3, 4-ビス (ベンジルオキシ) - 2- [(ベンジルオキシ) メチル] - 7- (p-ベンジルオキシベンゾイルオキシ) - 9-メトキシ-3, 4, 4a, 9b-テトラヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] [1] ベンゾフラン-8-イル} エタノン (45 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1 ml) を、予めジイソプロピルアミン (78 μ l) とn-ブチルリチウム (0.56 mmol) から調製したリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液 (0.5 ml) に-30℃で加え、-20℃から-30℃に
10 温度を保ちながら1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を32 mg得た。

NMR (CDCl₃) : 3.4-3.8 (m, 4H), 3.81 (s, 1H), 3.85-4.0 (m, 1H), 4.05 (s, 2H),
15 4.3-4.9 (m, 7H), 5.0-5.1 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.24 (s, 0.34H), 6.32 (s, 0.66H), 7.02 (d, 2H, J=9Hz), 7.2-7.5 (m, 20H), 7.85 (d, 1.32H, J=9Hz), 7.92 (d, 0.66H, J=9Hz), 13.16 (s, 0.66H), 13.89 (s, 0.34H), 15.62 (s, 0.66H).

実施例 15 : (2R, 3R, 4S, 4aR, 11bS) - 3, 4-ビス (ベンジル
20 オキシ) - 2- [(ベンジルオキシ) メチル] - 8- [4- (ベンジルオキシ) フ
ェニル] - 11-メトキシ-3, 4, 4a, 11b-テトラヒドロ-2H, 10
H-ピラノ [2', 3': 4, 5] フロ [3, 2-g] クロメン-10-オンの製

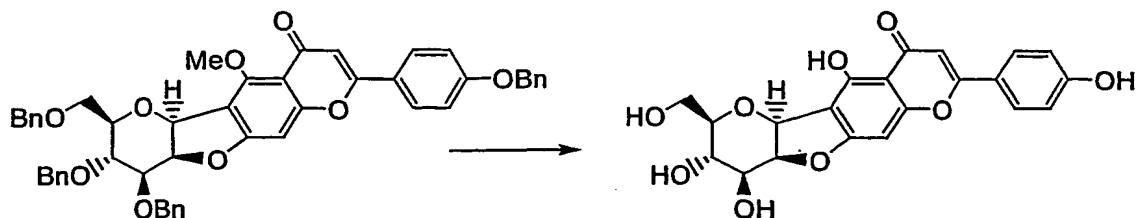
造



1-[(2R, 3R, 4S, 4aR, 9bS)-3, 4-ビス(ベンジルオキシ)-2-[(ベンジルオキシ)メチル]-7-ヒドロキシ-9-メトキシ-3, 4, 4a, 9b-テトラヒドロ-2H-ピラノ[3, 2-b][1]ベンゾフラン-8-イル]-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-1, 3-プロパンジオンとその互変異性体との混合物(23mg)の塩化メチレン溶液(0.8ml)に、室温にてトリメチルシリルトリフラート(7μl)を加え、10分間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、塩化メチレンにて抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去した後、フラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製することにより標記化合物を14mg得た。

NMR (CDCl₃): 3.5-3.85 (m, 4H), 4.00 (dd, 1H, J=9Hz, 5Hz), 4.12 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.63 (d, 1H, J=11Hz), 4.68 (t, 1H, J=4Hz), 4.8-4.95 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 5.18 (d, 1H, J=3Hz), 6.55 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, J=9Hz), 7.2-7.45 (m, 20H), 7.80 (d, 2H, J=9Hz)。

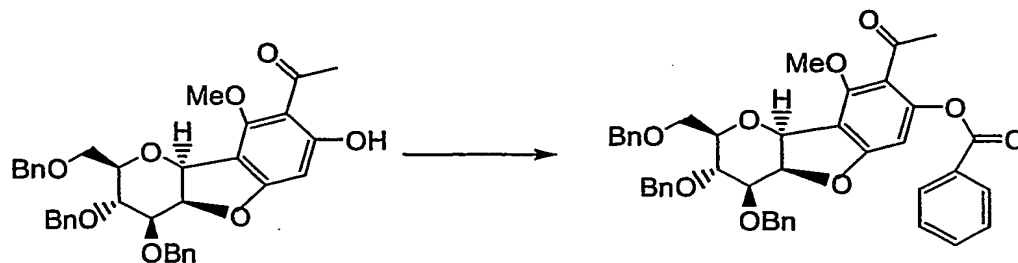
実施例16: (2R, 3S, 4S, 4aS, 11bS)-3, 4, 11-トリヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-8-[4-ヒドロキシフェニル]-3, 4, 4a, 11b-テトラヒドロ-2H, 10H-ピラノ[2', 3': 4, 5]フロ[3, 2-g]クロメン-10-オンの製造



(2R, 3R, 4S, 4aR, 11bS) - 3, 4-ビス (ベンジルオキシ)
 - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 8 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル]
 - 11 - メトキシ - 3, 4, 4a, 11b - テトラヒドロ - 2H, 10H - ピラ
 5 ノ [2', 3' : 4, 5] フロ [3, 2 - g] クロメン - 10 - オン (14mg)
 に室温にてBCl₃の塩化メチレン溶液 (1M, 0.5ml) を加え、10分後
 飽和重曹水を加えた。析出した固形物をメタノール (2ml) に溶解し、これに
 BCl₃の塩化メチレン溶液 (1M, 0.5ml) を氷冷下加え、室温にて20
 分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をMeOH/AcOH/H₂O
 10 = 0.5ml/1ml/1mlに溶解した後、HPLC (ODS逆相カラム : C
 H₃CN/H₂O = 20/80からCH₃CN/H₂O = 84/16までのグラジ
 エント溶出) にて精製し、標記化合物を0.7mg得た。

NMR (CD₃OD) : 3.3-3.4 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H, J=2Hz, 12Hz),
 3.99 (dd, 1H, J=5Hz, 10Hz), 4.68 (t, 1H, J=4Hz), 5.20 (d, 1H, J=3Hz), 6.64 (s, 1H),
 15 6.65 (s, 1H), 6.89 (d, 2H, J=9Hz), 7.85 (d, 2H, J=9Hz).

実施例 17 : 1 - {(2R, 3R, 4S, 4aR, 9bS) - 7-ベンゾイルオキ
 シ - 3, 4-ビス (ベンジルオキシ) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 9 -
 メトキシ - 3, 4, 4a, 9b - テトラヒドロ - 2H - ピラノ [3, 2 - b] [1]
 20 ベンゾフラン - 8 - イル} エタノンの製造

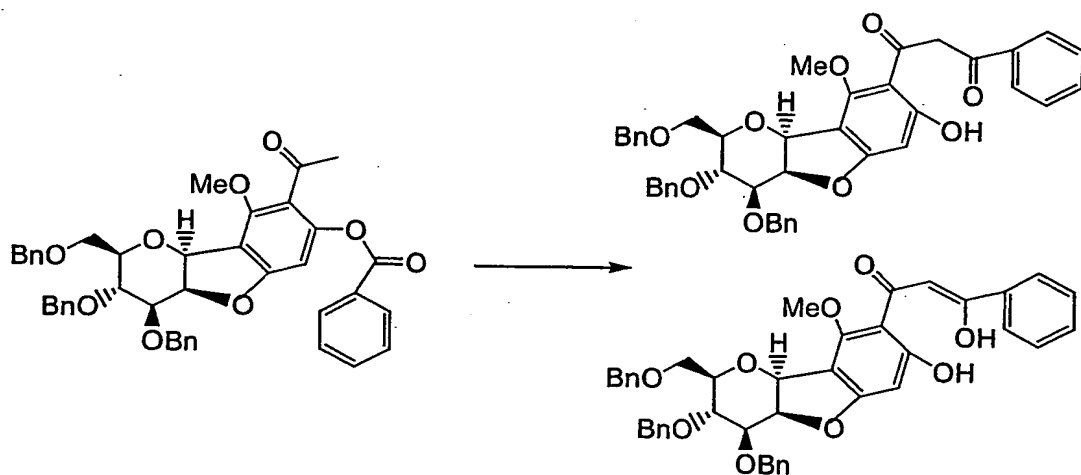


- 1 - {(2 R, 3 R, 4 S, 4 a R, 9 b S) - 3, 4 - ビス (ベンジルオキシ) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 7 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 3, 4, 4 a, 9 b - テトラヒドロ - 2 H - ピラノ [3, 2 - b] [1] ベンゾフラン - 8 - イル} エタノン (46 mg) とベンゾイル クロリド (11 μ l) を用いて、
- 5 実施例 13 と同様に操作を行い、標記化合物を 50 mg 得た。

NMR (CDCl₃) : 2.45 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.98 (dd, 1H, J=5Hz, 9Hz), 4.07 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.59 (d, 1H, J=11Hz), 4.65 (t, 1H, J=4Hz), 4.78 (d, 1H, J=12Hz), 4.85-4.95 (m, 2H), 5.14 (d, 1H, J=4Hz), 6.56 (s, 1H), 7.2-7.55 (m, 17H), 7.61 (t, 1H, J=7Hz), 8.11 (d, 2H, J=7Hz).

10

- 実施例 18 : 1 - {(2 R, 3 R, 4 S, 4 a R, 9 b S) - 3, 4 - ビス (ベンジルオキシ) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 7 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 3, 4, 4 a, 9 b - テトラヒドロ - 2 H - ピラノ [3, 2 - b] [1] ベンゾフラン - 8 - イル} - 3 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオンの製造 (但し、
- 15 標記化合物は、その互変異性体との混合物として得られる)

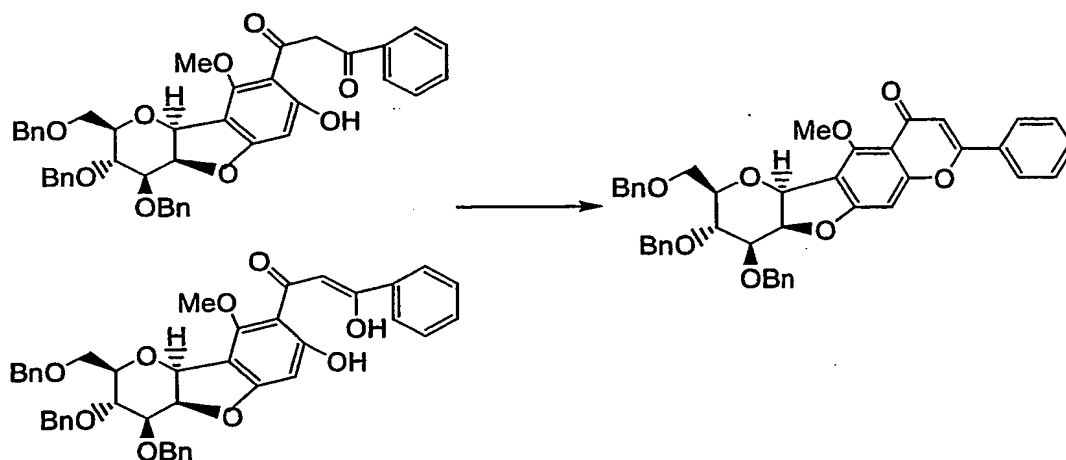


- 1 - {(2 R, 3 R, 4 S, 4 a R, 9 b S) - 7 - ベンゾイルオキシ - 3, 4 - ビス (ベンジルオキシ) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 9 - メトキシ - 3, 4, 4 a, 9 b - テトラヒドロ - 2 H - ピラノ [3, 2 - b] [1] ベンゾフラン - 8 - イル} エタノンとその互変異性体の混合物 (50 mg) を用いて実施
- 20 例 14 と同様の操作により標記化合物を 35 mg 得た。

NMR (CDCl₃) : 3.4-3.8 (m, 4H), 3.78 (s, 1.5H), 3.9-4.0 (m, 1H), 4.07 (s, 1.5H),

4.3-4.9 (m, 7H), 5.03 (d, 0.5H, J=4Hz), 5.10 (d, 0.5H, J=4Hz), 7.2-7.6 (m, 18H),
7.85-8.0 (m, 2H), 13.14 (s, 0.5H), 13.87 (s, 0.5H), 15.41 (s, 0.5H).

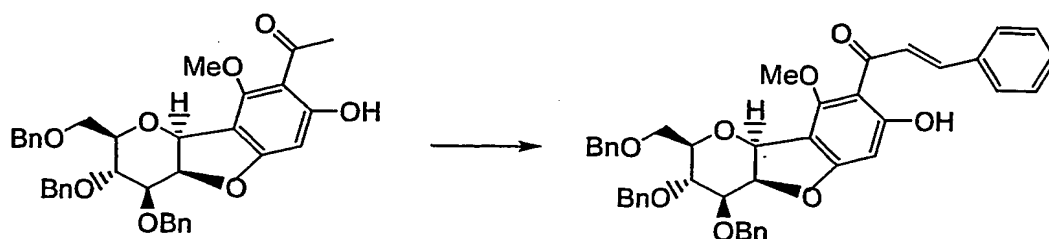
実施例 19 : (2R, 3S, 4S, 4aR, 11bS) - 3, 4-ビス (ベンジル
5 オキシ) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 11-メトキシ-8-フェニル-
3, 4, 4a, 11b-テトラヒドロ-2H, 10H-ピラノ [2', 3': 4,
5] フロ [3, 2-g] クロメン-10-オンの製造



10 1 - {(2R, 3R, 4S, 4aR, 9bS) - 3, 4-ビス (ベンジルオキシ)
- 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 7-ヒドロキシ-9-メトキシ-3, 4,
4a, 9b-テトラヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] [1] ベンゾフラン-8
-イル} - 3-フェニル-1, 3-プロパンジオンとその互変異性体の混合物 (3
5 mg) を用い、実施例 15 と同様の操作を行い、標記化合物を 8 mg 得た。

15 NMR (CDCl₃) : 3.5-3.75 (m, 3H), 3.83 (t, 1H, J=9Hz), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.13 (s, 3H),
4.47 (s, 2H), 4.63 (d, 1H, J=11Hz), 4.68 (t, 1H, J=4Hz), 4.82 (d, 1H, J=12Hz),
4.85-4.95 (m, 2H), 5.20 (d, 1H, J=3Hz), 6.65 (s, 1H), 7.2-7.6 (m, 18H),
7.85-7.9 (m, 20H).

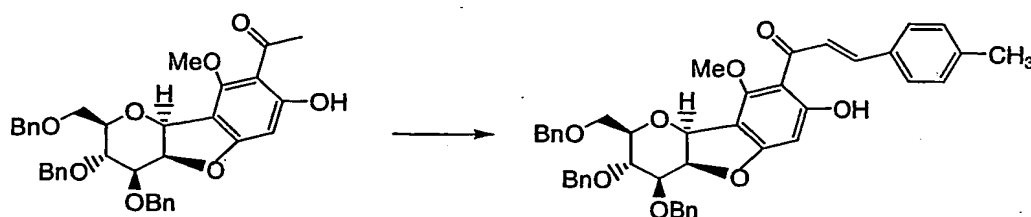
20 実施例 20 : 1 - {(2R, 3R, 4S, 4aR, 9bS) - 3, 4-ビス (ベン
ジロキシ) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 7-ヒドロキシ-9-メトキ
シ-3, 4, 4a, 9b-テトラヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] [1] ベン
ゾフラン-8-イル} - 3-フェニル-2-プロペン-1-オンの製造



1- {(2R, 3R, 4S, 4aR, 9bS) - 3, 4-ビス (ベンジルオキシ) - 2- [(ベンジルオキシ) メチル] - 7-ヒドロキシ-9-メトキシ-3, 4, 4a, 9b-テトラヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] [1] ベンゾフラン-8-イル} エタノン (20mg) のジオキサン溶液 (0.8ml) にベンズアルデヒド (3.8μl) および50%NaOH水溶液 (0.8ml) を室温にて加え、4時間攪拌した。1N塩酸水溶液15mlを加え、酢酸エチルにて抽出した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を18mg得た。

10 NMR (CDCl₃) : 3.5-3.8(m, 4H), 3.97(dd, 1H, J=5Hz, 9Hz), 4.07(s, 3H), 4.4-4.6(m, 3H), 4.64(t, 1H, J=4Hz), 4.7-4.9(m, 3H), 5.11(d, 1H, J=4Hz), 6.32(s, 1H), 7.2-7.5(m, 18H), 7.6-7.7(m, 2H), 7.79(s, 2H), 13.95(s, 1H).
IR (NaCl, film, cm⁻¹) : 2861, 1628, 1558, 1454.

15 実施例21 : 1- {(2R, 3R, 4S, 4aR, 9bS) - 3, 4-ビス (ベンジルオキシ) - 2- [(ベンジルオキシ) メチル] - 7-ヒドロキシ-9-メトキシ-3, 4, 4a, 9b-テトラヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] [1] ベンゾフラン-8-イル} - 3- (4-メチルフェニル) - 2-プロペン-1-オン の製造



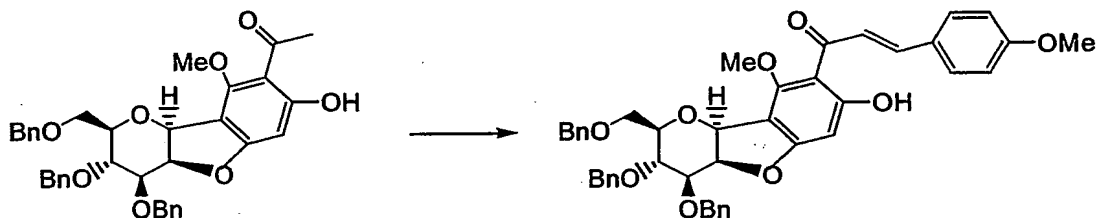
20

1- {(2R, 3R, 4S, 4aR, 9bS) - 3, 4-ビス (ベンジルオキシ) - 2- [(ベンジルオキシ) メチル] - 7-ヒドロキシ-9-メトキシ-3, 4, 4a, 9b-テトラヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] [1] ベンゾフラン-8

ール} エタノン (42 mg) のジオキサン溶液 (1.6 ml) に、4-メチル
ベンズアルデヒド (8.2 μ l) を用いて実施例20と同様の反応を行い、標記
化合物を30 mg得た。

NMR (CDCl₃) : 2.38 (s, 3H), 3.5-3.8 (m, 4H), 3.97 (dd, 1H, J=5Hz, 9Hz), 4.06 (s, 3H),
5 4.45-4.50 (m, 2H), 4.58 (d, 1H, J=11Hz), 4.64 (t, 1H, J=4Hz), 4.75-4.9 (m, 3H),
5.11 (d, 1H, J=4Hz), 6.32 (s, 1H), 7.2-7.45 (m, 17H), 7.50 (d, 2H, J=8Hz),
7.76 (d, 2H, J=2Hz), 13.99 (s, 1H).

実施例22 : 1- {(2R, 3R, 4S, 4aR, 9bS) - 3, 4-ビス (ベン
10 ジルオキシ) - 2- [(ベンジルオキシ) メチル] - 7-ヒドロキシ-9-メトキ
シー-3, 4, 4a, 9b-テトラヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] [1] ベン
ゾフラン-8-イル} - 3- (4-メトキシフェニル) - 2-プロペン-1-オ
ンの製造



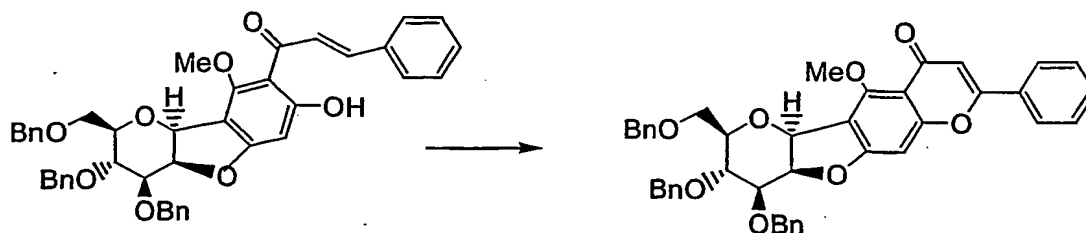
15 1- {(2R, 3R, 4S, 4aR, 9bS) - 3, 4-ビス (ベンジルオキシ)
- 2- [(ベンジルオキシ) メチル] - 7-ヒドロキシ-9-メトキシ-3, 4,
4a, 9b-テトラヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] [1] ベンゾフラン-8
-イル} エタノン (42 mg) のジオキサン溶液 (1.6 ml) に、4-メトキ
シベンズアルデヒド (9.4 μ l) を用いて実施例20と同様の反応を行い、標
20 記化合物を37 mg得た。

NMR (CDCl₃) : 3.5-3.8 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.97 (dd, 1H, J=5Hz, 9Hz), 4.06 (s, 3H),
4.45-4.50 (m, 2H), 4.58 (d, 1H, J=11Hz), 4.63 (t, 1H, J=4Hz), 4.75-4.9 (m, 3H),
5.11 (d, 1H, J=4Hz), 6.32 (s, 1H), 6.92 (d, 2H, J=9Hz), 7.2-7.4 (m, 15H),
7.55 (d, 2H, J=9Hz), 7.68 (d, 1H, J=15Hz), 7.78 (d, 1H, J=15Hz), 14.06 (s, 1H).

25

実施例23 : (2R, 3R, 4S, 4aR, 11bS) - 3, 4-ビス (ベンジル

オキシ) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 11 - メトキシ - 8 - フェニル -
3, 4, 4a, 11b - テトラヒドロ - 2H, 10H - ピラノ [2', 3' : 4,
5] フロ [3, 2 - g] クロメン - 10 - オンの製造



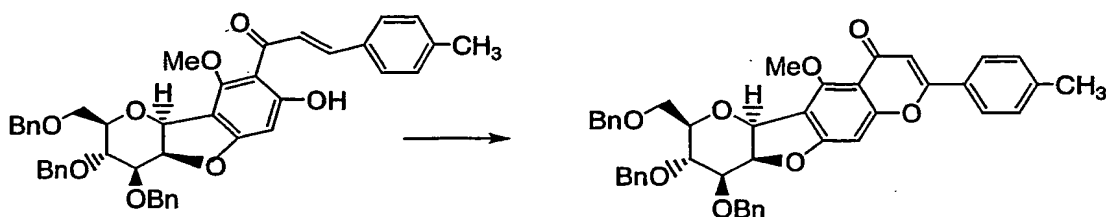
- 5 1 - {(2R, 3R, 4S, 4aR, 9bS) - 3, 4 - ビス (ベンジルオキシ)
 - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 7 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 3, 4,
 4a, 9b - テトラヒドロ - 2H - ピラノ [3, 2 - b] [1] ベンゾフラン - 8
 - イル} - 3 - フェニル - 2 - プロペン - 1 - オン (18mg) のDMSO溶液
 (0.4ml) にヨウ素 (0.30mg) のDMSO (100μl) 溶液を加え、
 10 150℃にて1時間加熱した。酢酸エチルにて希釈後、有機層をハイポ水溶液で
 洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残
 渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を5mg得た。
 この化合物の機器分析データは、実施例19で得た化合物と完全に一致した。

- 15 実施例24 : (2R, 3R, 4S, 4aR, 11bS) - 3, 4 - ビス (ベンジル
オキシ) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 11 - メトキシ - 8 - フェニル -
3, 4, 4a, 11b - テトラヒドロ - 2H, 10H - ピラノ [2', 3' : 4,
5] フロ [3, 2 - g] クロメン - 10 - オンの製造

- 1 - {(2R, 3R, 4S, 4aR, 9bS) - 3, 4 - ビス (ベンジルオキシ)
 - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 7 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 3, 4,
 4a, 9b - テトラヒドロ - 2H - ピラノ [3, 2 - b] [1] ベンゾフラン - 8
 - イル} - 3 - フェニル - 2 - プロペン - 1 - オン (17mg) のメタノール (1
 ml) 溶液にKOH (16mg) のメタノール (180μl) 溶液を氷冷下に加
 え、さらにヨードベンゼンジアセタート (17mg) を加えた後室温にて2時間
 25 加熱した。塩化メチレンにて希釈後、有機層をハイポ水溶液で洗浄し、無水硫酸
 ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をフラッシュカ

ラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を 5 mg 得た。この化合物の機器分析データは、実施例 19 で得た化合物と完全に一致した。

5 実施例 25 : (2R, 3R, 4S, 4aR, 11bS) - 3, 4-ビス (ベンジル
オキシ) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 8 - (4-メチルフェニル) - 1
1-メトキシ-3, 4, 4a, 11b-テトラヒドロ-2H, 10H-ピラノ[2',
3': 4, 5] フロ[3, 2-g] クロメン-10-オンの製造



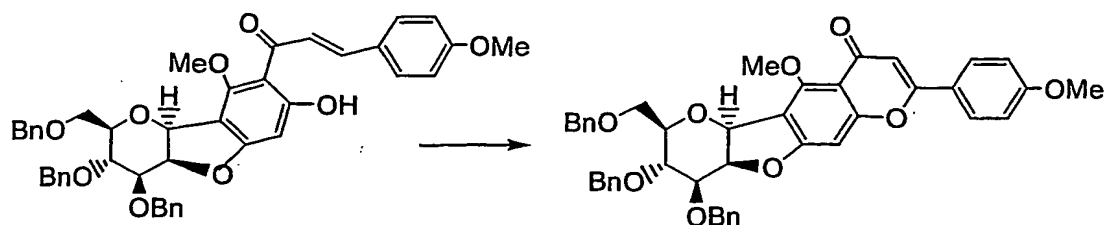
10 1 - {(2R, 3R, 4S, 4aR, 9bS) - 3, 4-ビス (ベンジルオキシ)
 - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 7-ヒドロキシ-9-メトキシ-3, 4,
 4a, 9b-テトラヒドロ-2H-ピラノ[3, 2-b][1] ベンゾフラン-8
 -イル} - 3 - (4-メチルフェニル) - 2-プロペン-1-オン (30 mg)
 のメタノール (2.1 ml) 溶液を用いて、実施例 24 と同様の反応を行い、標
 記化合物を 14 mg 得た。

15 NMR (CDCl₃) : 2.42 (s, 3H), 3.5-3.75 (m, 3H), 3.82 (t, 1H, J=9Hz),
 4.00 (dd, 1H, J=5Hz, 9Hz), 4.12 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.63 (d, 1H, J=11Hz),
 4.68 (t, 1H, J=4Hz), 4.82 (d, 1H, J=12Hz), 4.85-4.95 (m, 2H), 5.19 (d, 1H, J=3Hz),
 6.61 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 15H), 7.42 (d, 2H, J=7Hz),
 7.75 (d, 2H, J=8Hz).

20

実施例 26 : (2R, 3R, 4S, 4aR, 11bS) - 3, 4-ビス (ベンジル
オキシ) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 11-メトキシ-8 - (4-メト
キシフェニル) - 3, 4, 4a, 11b-テトラヒドロ-2H, 10H-ピラノ
[2', 3': 4, 5] フロ[3, 2-g] クロメン-10-オンの製造

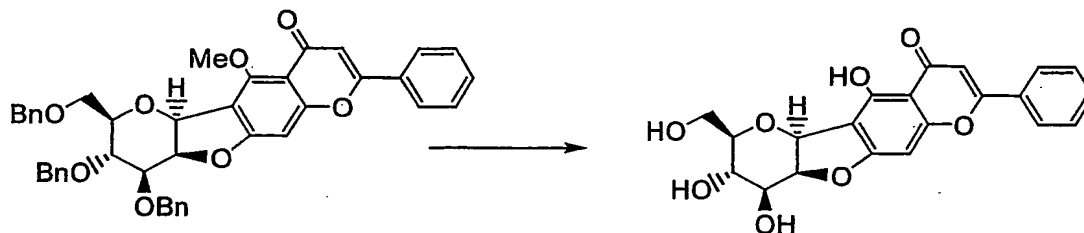
25



1-{(2R, 3R, 4S, 4aR, 9bS)-3, 4-ビス(ベンジルオキシ)-2-[(ベンジルオキシ)メチル]-7-ヒドロキシ-9-メトキシ-3, 4, 4a, 9b-テトラヒドロ-2H-ピラノ[3, 2-b][1]ベンゾフラン-8-イル}-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (37mg) のメタノール (2.5ml) 溶液を用いて、実施例24と同様の反応を行い、標記化合物を9mg得た。

NMR (CDCl₃): 3.5-3.75 (m, 3H), 3.82 (t, 1H, J=9Hz), 3.88 (s, 3H), 4.00 (dd, 1H, J=5Hz, 9Hz), 4.12 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.63 (d, 1H, J=11Hz), 4.68 (t, 1H, J=4Hz), 4.83 (d, 1H, J=12Hz), 4.85-4.95 (m, 2H), 5.19 (d, 1H, J=3Hz), 6.56 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.00 (d, 2H, J=9Hz), 7.2-7.45 (m, 15H), 7.81 (d, 2H, J=9Hz).

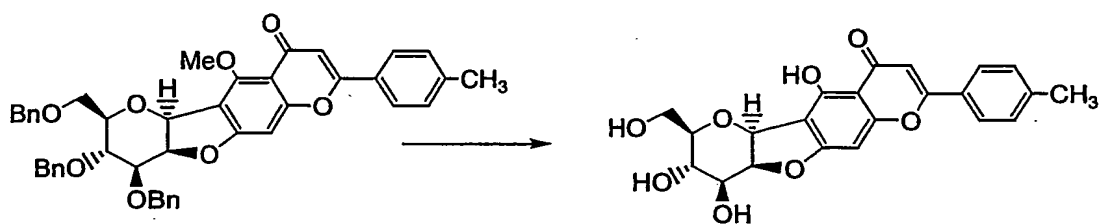
実施例27: (2R, 3R, 4S, 4aR, 11bS)-3, 4, 11-トリヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-8-フェニル-3, 4, 4a, 11b-テトラヒドロ-2H, 10H-ピラノ[2', 3': 4, 5]フロ[3, 2-g]クロメン-10-オンの製造



(2R, 3R, 4S, 4aR, 11bS)-3, 4-ビス(ベンジルオキシ)-2-[(ベンジルオキシ)メチル]-11-メトキシ-8-フェニル-3, 4, 4a, 11b-テトラヒドロ-2H, 10H-ピラノ[2', 3': 4, 5]フロ[3, 2-g]クロメン-10-オン (8mg) を用いて、実施例16と同様の操作を行い、標記化合物を0.7mg得た。

NMR (CD₃OD) : 3.3-3.4(m, 1H), 3.55-3.65(m, 2H), 3.82(dd, 1H, J=3Hz, 12Hz), 3.99(dd, 1H, J=5Hz, 9Hz), 4.7-4.75(m, 1H), 5.22(d, 1H, J=3Hz), 6.70(s, 1H), 6.81(s, 1H), 7.5-7.6(m, 3H), 7.95-8.05(m, 2H).

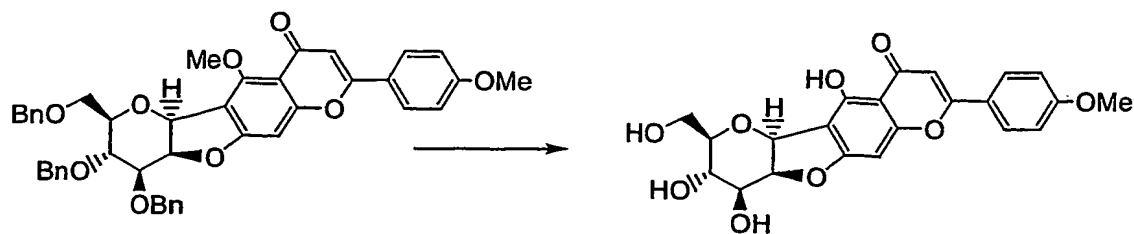
- 5 実施例 28 : (2R, 3R, 4S, 4aR, 11bS) - 3, 4, 11-トリヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-8-(4-メチルフェニル)-3, 4, 4a, 11b-テトラヒドロ-2H, 10H-ピラノ [2', 3': 4, 5] フロ [3, 2-g] クロメン-10-オンの製造



- 10 (2R, 3R, 4S, 4aR, 11bS) - 3, 4-ビス (ベンジルオキシ) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 11-メトキシ-8-(4-メチルフェニル)-3, 4, 4a, 11b-テトラヒドロ-2H, 10H-ピラノ [2', 3': 4, 5] フロ [3, 2-g] クロメン-10-オン (14mg) の塩化メチレン溶液 (0.5ml) に氷冷下BCl₃の塩化メチレン溶液 (1M溶液、1ml)
- 15 を加え、10分間攪拌後、メタノール (4ml) を加えた。減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール (10ml) および1N塩酸水溶液 (10ml) を室温にて加え、45時間攪拌した。メタノールを減圧下に留去した後、酢酸 (7ml) を加え、得られる溶液を逆相クロマトグラフィーにて精製し、目的物を含むフラクションを凍結乾燥することにより、標記化合物を5.1mg得た。
- 20 NMR (CD₃OD) : 2.42(s, 3H), 3.3-3.4(m, 1H), 3.55-3.65(m, 2H), 3.82(dd, 1H, J=2Hz, 12Hz), 3.99(dd, 1H, J=5Hz, 9Hz), 4.65-4.7(m, 1H), 5.22(d, 1H, J=3Hz), 6.67(s, 1H), 6.75(s, 1H), 7.34(d, 2H, J=8Hz), 7.88(d, 2H, J=8Hz).

- 25 実施例 29 : (2R, 3R, 4S, 4aR, 11bS) - 3, 4, 11-トリヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-8-(4-メトキシフェニル)-3, 4, 4a,

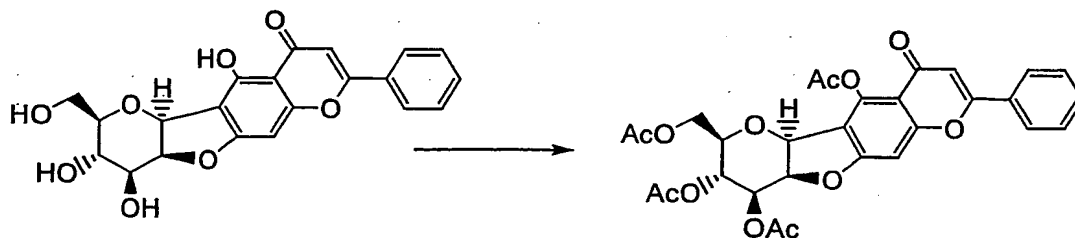
11b-テトラヒドロ-2H, 10H-ピラノ[2', 3': 4, 5]フロ[3, 2-g]クロメン-10-オンの製造



(2R, 3R, 4S, 4aR, 11bS) - 3, 4-ビス(ベンジルオキシ) - 2 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 11-メトキシ - 8 - (4-メトキシフェニル) - 3, 4, 4a, 11b-テトラヒドロ-2H, 10H-ピラノ[2', 3': 4, 5]フロ[3, 2-g]クロメン-10-オン (9mg) を用い、実施例28と同様の操作を行うことにより、標記化合物を4.3mg得た。

NMR (DMSO-d₆): 3.2-3.25 (m, 1H), 3.3-3.45 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 4H), 4.44 (t, 1H, J=6Hz), 4.6-4.65 (m, 1H), 5.01 (d, 1H, J=5Hz), 5.09 (d, 1H, J=3Hz), 5.39 (d, 1H, J=6Hz), 6.80 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.13 (d, 2H, J=9Hz), 8.07 (d, 2H, J=9Hz), 13.5 (s, 1H).

実施例30: (2R, 3R, 4S, 4aR, 11bS) - 3, 4, 11-トリス(アセチルオキシ) - 2 - [(アセチルオキシ)メチル] - 10-オキソ - 8-フェニル - 3, 4, 4a, 11b-テトラヒドロ-2H, 10H-ピラノ[2', 3': 4, 5]フロ[3, 2-g]クロメン-10-オンの製造



(2R, 3R, 4S, 4aR, 11bS) - 3, 4, 11-トリヒドロキシ - 2-ヒドロキシメチル - 8-フェニル - 3, 4, 4a, 11b-テトラヒドロ-2H, 10H-ピラノ[2', 3': 4, 5]フロ[3, 2-g]クロメン-10-オン (1mg) のピリジン (100 μl) 溶液に、ジメチルアミノピリジン (2mg)、無水酢酸 (5 μl) を室温にて加え、20分間攪拌した。溶媒を減圧下に

留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標記化合物を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.01 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.48 (s, 3H),
3.75-3.85 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.26 (dd, 1H, J=5Hz, 12Hz), 4.88 (dd, 1H, J=5Hz),
5 5.15 (d, 1H, J=5Hz), 5.28 (t, 1H, J=9Hz), 5.39 (dd, 1H, J=5Hz, 10Hz), 6.59 (s, 1H),
7.45-7.55 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 2H).

実施例 3 1 : 実施例 2 7 で得られた化合物の散剤

実施例 2 7 で得られた化合物 1 g、乳糖 8 6 5 g およびトウモロコシデンプン
10 1 0 0 g をブレンダーで混合し、散剤を得た。

実施例 3 2 : 実施例 2 7 で得られた化合物を用いたマウスの接触性皮膚炎抑制試験

BALB/c マウス (7~9 週齢、雄性; 日本チャールズリバー) の腹部を小
15 動物電気バリカン (大東電気工業社製) で剃毛し、7 % 2, 4, 6-トリニトロ
-1-クロロベンゼン (7 % TN CB-アセトン: オリーブ油 = 4 : 1) を 1 0
0 μ l 塗布することにより感作させた。感作の 6 日後に、右耳介表囊に 1 % TN
CB (1 % TN CB-アセトン: オリーブ油 = 1 : 9) を 1 0 μ l ずつ (計 2 0
μ l) 塗布することによって接触性皮膚炎を惹起させた。被検物質は惹起の 3 0
20 分前、6 時間後、2 1 時間後に、0. 5 % ヒドロキシプロピルセルロース溶液に
懸濁して経口投与した (各群 7 匹)。なお、評価は惹起前と惹起後 2 4 時間後に耳
介厚をデジマチックインジケーター (Mitsutoyo 製) で測定し、その差
異を耳介肥厚とした。陽性対照薬として吉草酸ベタメタゾンを用いた。

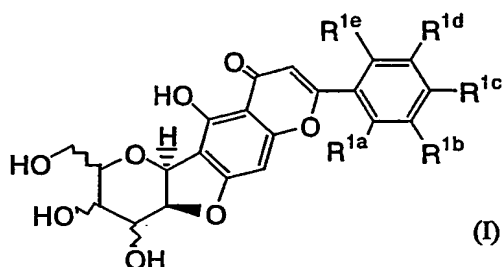
その結果を第 1 図に示した。図に示したごとく、TN CB で感作させたマウス
25 の耳介に TN CB を塗布することによって顕著な耳介肥大が惹起された。実施例
2 7 で得られた化合物を経口投与した結果、マウス接触性皮膚炎モデルにおける
耳介肥厚は、用量依存的に抑制され、2 μ g / k g 以上の用量において統計的学
的な有意差 (p < 0. 0 5 ; Dunnett' test) が認められた。

産業上の利用可能性

- 以上説明したように、本発明で提供される新規フラボン誘導体は、抗炎症作用、抗アレルギー作用柄を有し、特に、マウス接触性皮膚炎において優れた抑制効果を有するものであり、炎症性疾患、アレルギー性疾患の治療剤として有用なものである。特にその抗アレルギー効果は優れたものであり、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎などの予防もしくは治療のための医薬として有用なものである。
- 5

請求の範囲

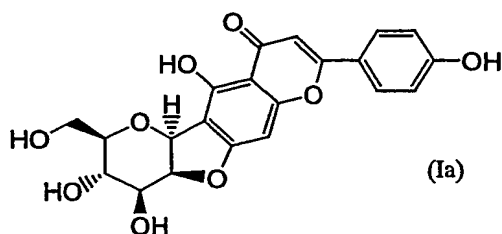
1. 次式 (I):



- 5 (式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルキル基またはハロゲン原子を表わす)

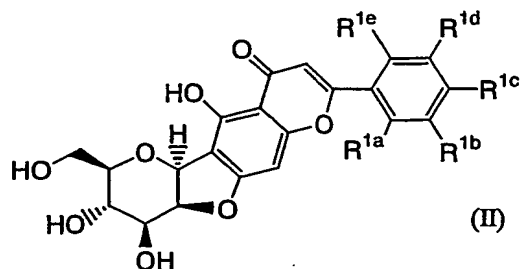
で表わされる化合物、およびその薬理学的に許容される塩。

- 10 ただし、次式 (I a):



で表わされる化合物またはその薬理学的に許容される塩を除く。

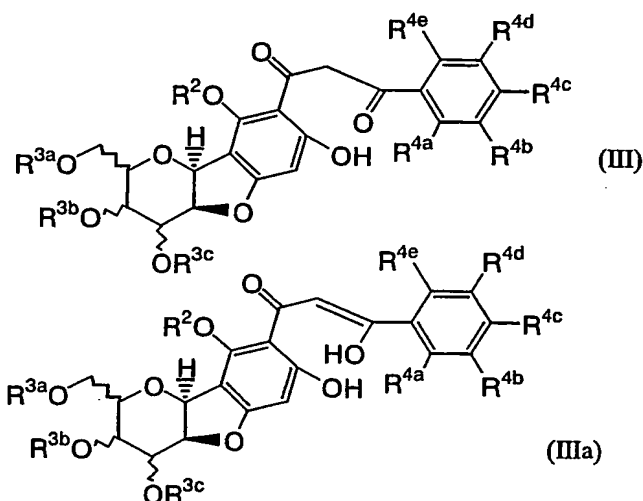
2. 次式 (II):



- 15 (式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルキル基またはハロゲン原子を表わす)

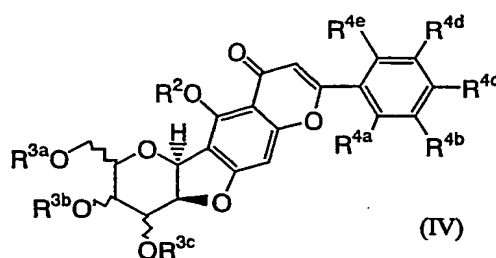
で表わされる化合物、およびその薬理学的に許容される塩。ただし、 R^{1c} が水酸基であり、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1d} および R^{1e} が水素原子である化合物またはその薬理学的に許容される塩を除く。

3. R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} がそれぞれ水素原子である式 (I I) で表わされる請求の範囲第2項に記載の化合物、およびその薬理学的に許容される塩。
4. R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1d} および R^{1e} がそれぞれ水素原子であり、 R^{1c} がメチル基である式 (I I) で表わされる請求の範囲第2項に記載の化合物、およびその薬理学的に許容される塩。
5. R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1d} および R^{1e} がそれぞれ水素原子であり、 R^{1c} がメトキシ基である式 (I I) で表わされる請求の範囲第2項に記載の化合物、およびその薬理学的に許容される塩。
6. 次式 (I I I) およびその互変異性体である次式 (I I I a) :



- [式中、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} は水酸基の保護基を表わし、 R^2 は水素原子または水酸基の保護基を表わし、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} および R^{4e} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルキル基、 R^5-O- 基 (R^5 は水酸基の保護基を表わす) またはハロゲン原子を表わす]

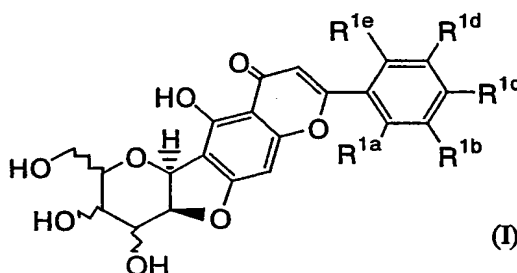
で表わされる化合物に対して酸を作用させ次式 (I V) :



(IV)

(式中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} および
 R^{4e} は前記定義と同一)

で表わされる化合物とした後、脱保護し、必要であれば精製することを特徴と
 5 する次式 (I) :



(I)

(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} は、それぞれ独立して、
 水素原子、水酸基、炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、
 炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖のアルキル基またはハロゲン原子を
 10 表わす)

で表わされる化合物の製造法。

7. 請求の範囲第 6 項に記載する一般式 (I I I) およびその互変異性体である
 一般式 (I I I a) で表わされる化合物。

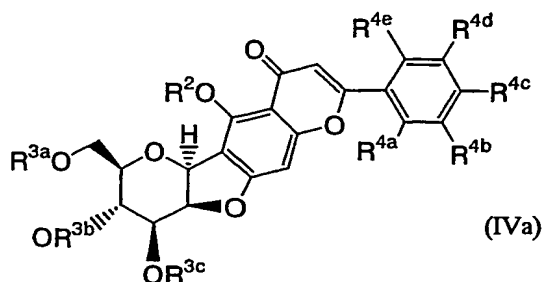
8. 請求の範囲第 6 項に記載する式 (I I I) およびその互変異性体である式 (I
 15 I I a) において、 R^2 がメチル基であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} がベンジル
 基である化合物。

9. 請求の範囲第 6 項に記載する式 (I V) で表わされる化合物。

10. 請求の範囲第 6 項に記載する式 (I V) おいて、 R^2 がメチル基であり、
 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} がベンジル基である化合物。

20 11. 請求の範囲第 6 項に記載する式 (I V) おいて、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} および
 R^{3c} がアセチル基である化合物。

12. 次式 (IVa):



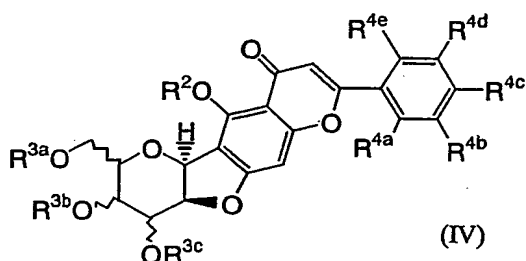
[式中、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} は水酸基の保護基を表わし、 R^2 は水素原子または水酸基の保護基を表わし、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} および R^{4e} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルキル基、 R^5-O -基 (R^5 は水酸基の保護基を表わす) またはハロゲン原子を表わす]

で表わされる化合物。

13. 請求の範囲第12項に記載する式 (IVa) において、 R^2 がメチル基であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} がベンジル基である化合物。

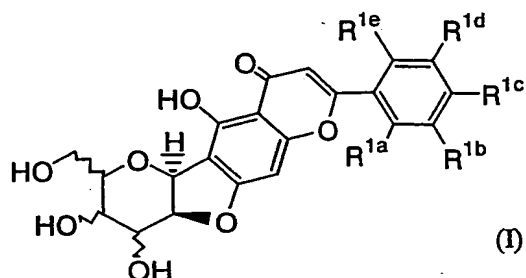
14. 請求の範囲第12項に記載する式 (IVa) において、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} がアセチル基である化合物。

15. 次式 (IV):



[式中、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} は水酸基の保護基を表わし、 R^2 は水素原子または水酸基の保護基を表わし、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} および R^{4e} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルキル基、 R^5-O -基 (R^5 は水酸基の保護基を表わす) またはハロゲン原子を表わす]

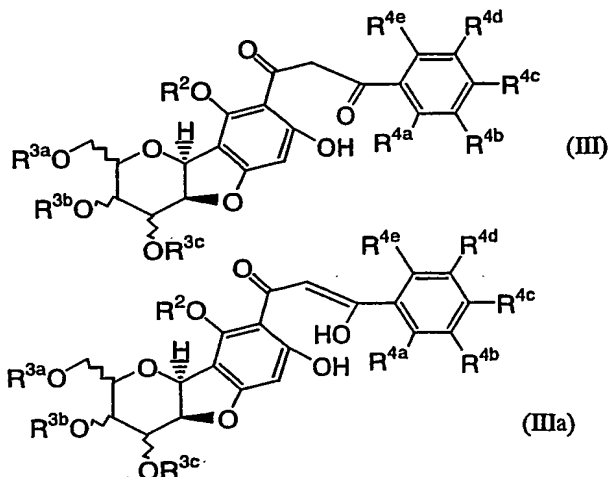
で表わされる化合物に対して、水酸基の保護基を脱保護し、必要であれば精製することにより、次式 (I) :



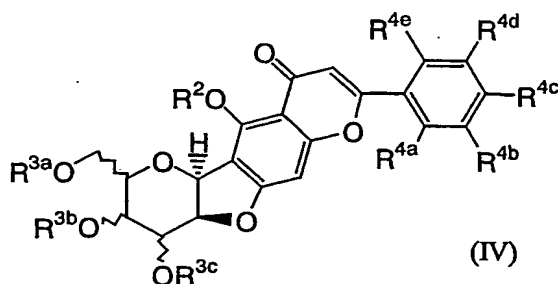
- 5 (式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} は、それぞれ独立して、
水素原子、水酸基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、
炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルキル基またはハロゲン原子を
表わす)

で表わされる化合物を得ることを特徴とする製造法。

- 10 16. 式 (IV) において、 R^2 がメチル基であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} がベンジル基である請求の範囲第15項に記載の製造法。
17. 水酸基の脱保護を BCl_3 により行う請求の範囲第15項に記載の製造法。
18. 次式 (III) およびその互変異性体である次式 (IIIa) :



で表わされる化合物に対して酸を作用させることによる、次式 (IV) :



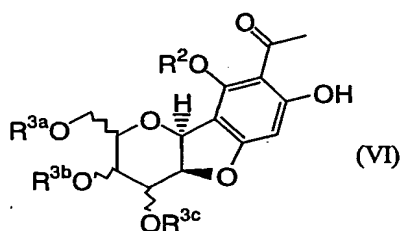
- 5 [上記各式中、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} は水酸基の保護基を表わし、 R^2 は水素原子または水酸基の保護基を表わし、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} および R^{4e} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルキル基、 R^5-O- 基（ R^5 は水酸基の保護基を表わす）またはハロゲン原子を表わす]

で表わされる化合物の製造法。

- 10 19. R^2 がメチル基であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} がベンジル基である式 (I I I) およびその互変異性体である式 (I I I a) で表わされる化合物に対して酸を作用させる請求の範囲第18項に記載の製造法。

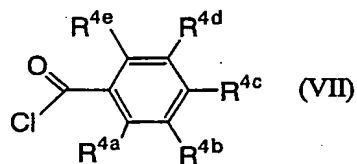
20. 酸としてトリメチルシリル トリフルオロメタンスルホン酸を作用させる請求の範囲第18または19項に記載の製造法。

21. 次式 (I V) :

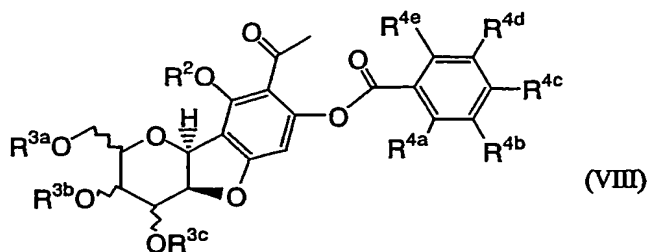


15

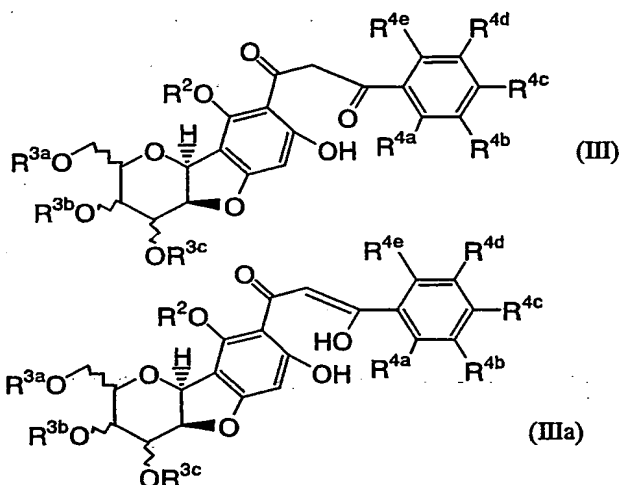
で表わされる化合物に対して、塩基の存在下、次式 (V I I) :



で表わされる化合物を反応させ、次式 (V I I I) :



で表わされる化合物とした後、塩基を作用させることを特徴とする次式 (I I I) およびその互変異性体である次式 (I I I a):

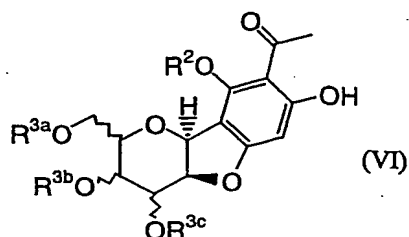


- 5 [上記各式中、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} は水酸基の保護基を表わし、 R^2 は水素原子または水酸基の保護基を表わし、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} および R^{4e} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルキル基、 R^5-O- 基 (R^5 は水酸基の保護基を表わす) またはハロゲン原子を表わす]
- 10

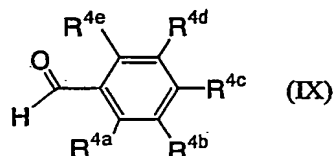
で表わされる化合物の製造法。

22. 請求の範囲第21項に記載する式 (V I) で表わされる化合物。
23. 請求の範囲第21項に記載する式 (V I) おいて、 R^2 がメチル基であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} がベンジル基である化合物。

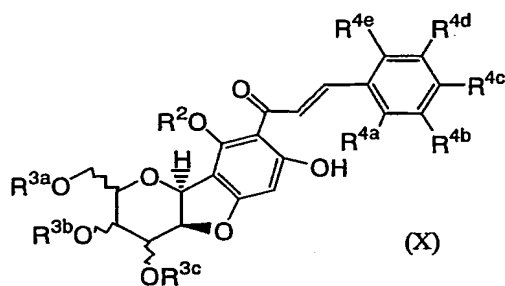
- 15 24. 次式 (V I):



で表わされる化合物に対して、塩基の存在下、次式 (IX) :

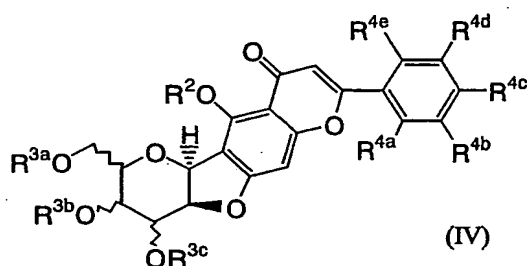


で表わされる化合物を反応させ、次式 (X) :



5

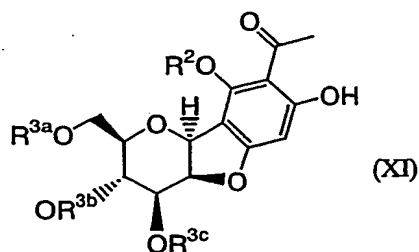
で表わされる化合物とした後、酸化剤の存在下、加熱または塩基を作用させることを特徴とする次式 (IV) :



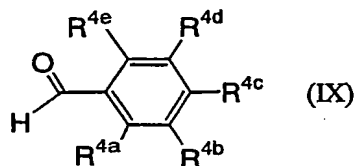
[上記各式中、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} は水酸基の保護基を表わし、 R^2 は水素原子または水酸基の保護基を表わし、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} および R^{4e} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルキル基、 R^5-O- 基 (R^5 は水酸基の保護基を表わす) またはハロゲン原子を表わす]

15 で表わされる化合物の製造法。

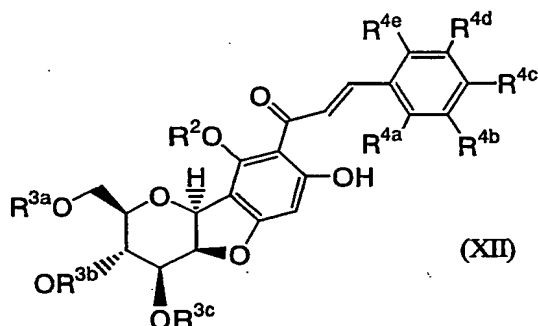
25. 次式 (XI) :



で表わされる化合物に対して、塩基の存在下、次式 (IX) :

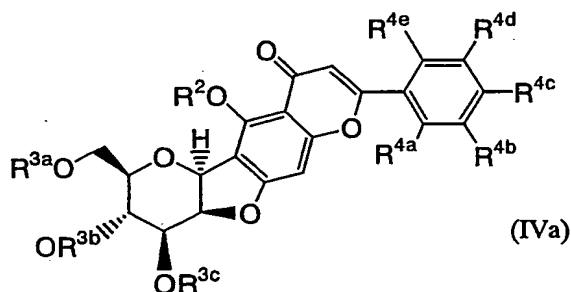


で表わされる化合物を反応させ、次式 (XII) :



5

で表わされる化合物とした後、酸化剤の存在下、加熱または塩基を作用させることを特徴とする次式 (IVa) :



[上記各式中、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} は水酸基の保護基を表わし、 R^2 は水素原子または水酸基の保護基を表わし、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} および R^{4e} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルキル基、 R^5-O- 基 (R^5 は水酸基の保護基を表わす) またはハロゲン原子を表わす]

10

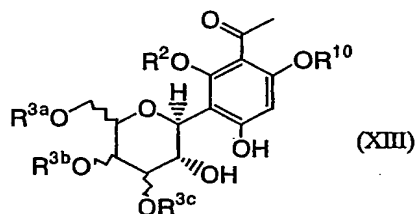
で表わされる化合物の製造法。

26. 請求の範囲第24または25項に記載の方法において、酸化剤として酢酸ヨウドソベンゼンあるいはヨウ素を使用する製造法。

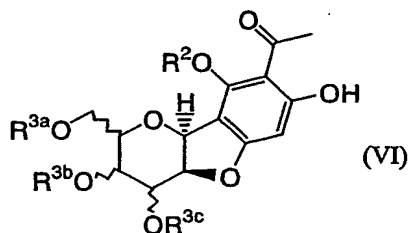
27. 請求の範囲第25項に記載の式(XII)で表わされる化合物。

5 28. 請求の範囲第25項に記載の式(XII)の化合物において、 R^2 がメチル基であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} がベンジル基である化合物。

29. 次式(XIII):



10 で表わされる化合物に対し、 $P(R^6)_3$ 、 $R^7CON=NCOR^7$ {式中、 R^6 は炭素数1~6の直鎖または分岐鎖のアルキル基または無置換もしくは置換されたフェニル基を表わし、 R^7 は基： R^8O- または $(R^9)_2N-$ [R^8 および R^9 は、独立して、炭素数1~6の直鎖または分岐鎖のアルキル基を表わす]を表わす}を作用させ、必要であれば R^{10} を脱保護することを特徴とする次式(VI):



15

(上記各式中、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} は水酸基の保護基を表わし、 R^2 は水素原子または水酸基の保護基を表わし、 R^{10} は水素原子または水酸基の保護基を表わす)

で表わされる化合物の製造法。

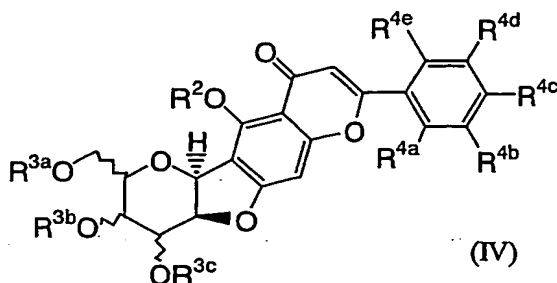
20 30. 請求の範囲第29項に記載の式(XIII)で表わされる化合物。

31. 請求の範囲第29項に記載する式(XIII)の化合物において、 R^2 がメチル基であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} がベンジル基である化合物。

32. 活性成分として、請求の範囲第1、2、3、4または5項のいずれか1項

に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

- 3 3. 活性成分として、請求の範囲第 1、2、3、4 または 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を、製剤学的に許容される 1 種またはそれ以上の不活性で、かつ無害の担体と共に含有する医薬組成物。
- 5 3 4. アレルギー性疾患の予防または治療に使用する請求の範囲第 3 2 または 3 3 項に記載の医薬組成物。
- 3 5. アレルギー性疾患が、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎である請求の範囲第 3 4 項に記載の医薬組成物。
- 3 6. 炎症性疾患の予防または治療に使用する請求の範囲第 3 2 または 3 3 項に記載の医薬組成物。
- 10



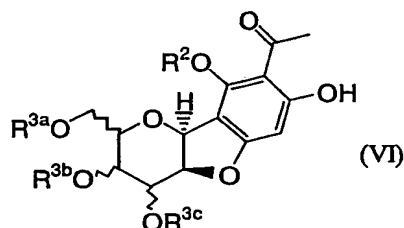
5 [上記各式中、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} は水酸基の保護基を表わし、 R^2 は水素原子または水酸基の保護基を表わし、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} および R^{4e} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルキル基、 R^5-O- 基（ R^5 は水酸基の保護基を表わす）またはハロゲン原子を表わす]

で表わされる化合物の製造法。

10 19. R^2 がメチル基であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} がベンジル基である式 (I I) およびその互変異性体である式 (I I I a) で表わされる化合物に対して酸を作用させる請求の範囲第18項に記載の製造法。

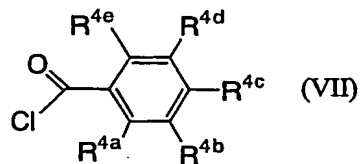
20. 酸としてトリメチルシリル トリフルオロメタンスルホン酸を作用させる請求の範囲第18または19項に記載の製造法。

21. 次式 (V I) :

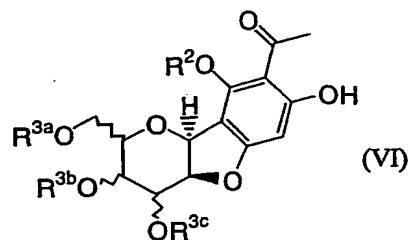


15

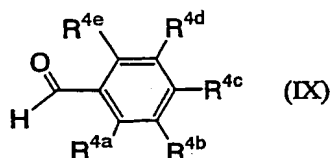
で表わされる化合物に対して、塩基の存在下、次式 (V I I) :



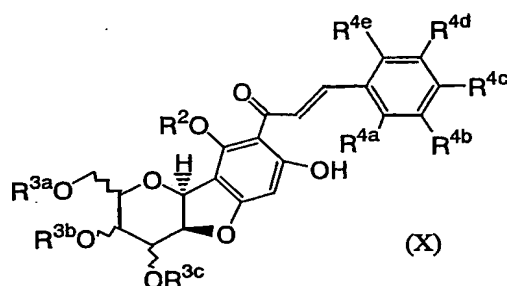
で表わされる化合物を反応させ、次式 (V I I I) :



で表わされる化合物に対して、塩基の存在下、次式 (IX) :

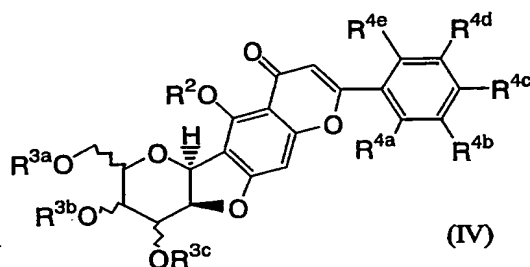


で表わされる化合物を反応させ、次式 (X) :



5

で表わされる化合物とした後、酸化剤の存在下、加熱または塩基を作用させることを特徴とする次式 (IV) :

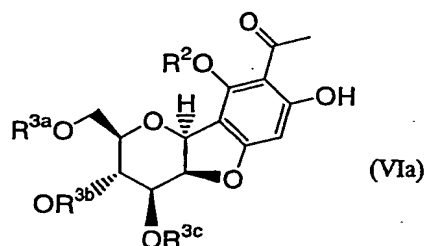


10

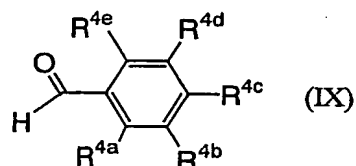
[上記各式中、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} は水酸基の保護基を表わし、 R^2 は水素原子または水酸基の保護基を表わし、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} および R^{4e} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、炭素数1~6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、炭素数1~6の直鎖または分岐鎖のアルキル基、 R^5-O- 基 (R^5 は水酸基の保護基を表わす) またはハロゲン原子を表わす]

15 で表わされる化合物の製造法。

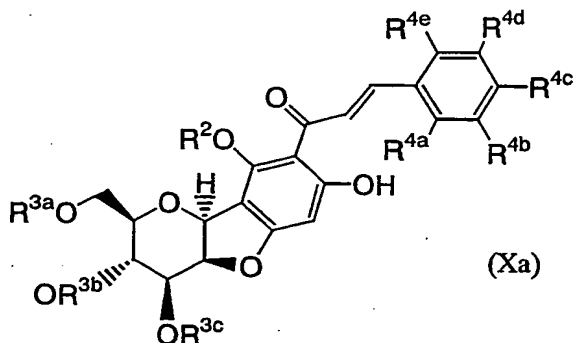
25. 次式 (VI a) :



で表わされる化合物に対して、塩基の存在下、次式 (IX) :

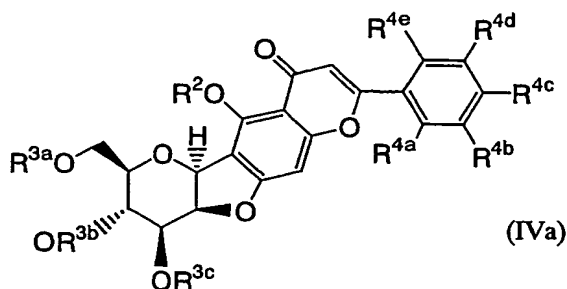


で表わされる化合物を反応させ、次式 (Xa) :



5

で表わされる化合物とした後、酸化剤の存在下、加熱または塩基を作用させることを特徴とする次式 (IVa) :



10

[上記各式中、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} は水酸基の保護基を表わし、 R^2 は水素原子または水酸基の保護基を表わし、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} および R^{4e} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルキル基、 R^5-O- 基 (R^5 は水酸基の保護基を表わす) またはハロゲン原子を表わす]

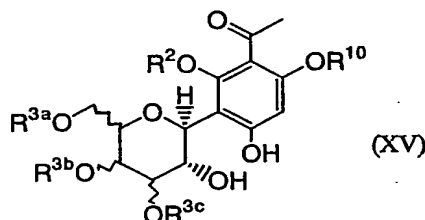
で表わされる化合物の製造法。

26. 請求の範囲第24または25項に記載の方法において、酸化剤として酢酸ヨウドソベンゼンあるいはヨウ素を使用する製造法。

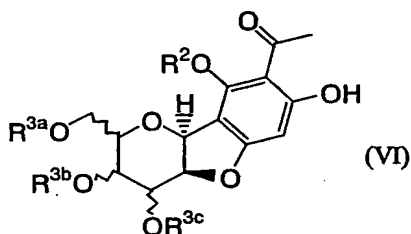
27. 請求の範囲第25項に記載の式(Xa)で表わされる化合物。

5 28. 請求の範囲第25項に記載の式(Xa)の化合物において、 R^2 がメチル基であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} がベンジル基である化合物。

29. 次式(XV):



10 で表わされる化合物に対し、 $P(R^6)_3$ 、 $R^7CON=NCOR^7$ {式中、 R^6 は炭素数1~6の直鎖または分岐鎖のアルキル基または無置換もしくは置換されたフェニル基を表わし、 R^7 は基： R^8O- または $(R^9)_2N-$ [R^8 および R^9 は、独立して、炭素数1~6の直鎖または分岐鎖のアルキル基を表わす] を作用させ、必要であれば R^{10} を脱保護することを特徴とする次式(VI):



15

(上記各式中、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} は水酸基の保護基を表わし、 R^2 は水素原子または水酸基の保護基を表わし、 R^{10} は水素原子または水酸基の保護基を表わす)

で表わされる化合物の製造法。

20 30. 請求の範囲第29項に記載の式(XV)で表わされる化合物。

31. 請求の範囲第29項に記載する式(XV)の化合物において、 R^2 がメチル基であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} がベンジル基である化合物。

32. 活性成分として、請求の範囲第1、2、3、4または5項のいずれか1項

条約第19条(1)に基づく説明書

請求項21は、「次式(VI)」と記載すべきところ、『次式(IV)』と記載してしまったので、この点を補正した。請求項21に記載される化合物(VI)は、その化学式および化合物ナンバーに一切の変更はなく、記載ミスである。

請求項25は、「次式(VIa)」と記載し、その化合物のナンバーも「(VIa)」と記載すべきところ、共に『(XI)』と記載してしまったので、その点を補正した。

また、「次式(Xa)」と記載し、その化合物ナンバーも「(Xa)」と記載すべきところ、共に『(XII)』と記載してしまったので、その点を補正した。

補正後における式(VIa)および(Xa)であるこれらの化合物は、化学構造に変更はなく、化合物ナンバーについての記載ミスである。

請求項27および請求項28は、請求項25の補正の結果、従属請求項に付随する化合物ナンバーの補正である。

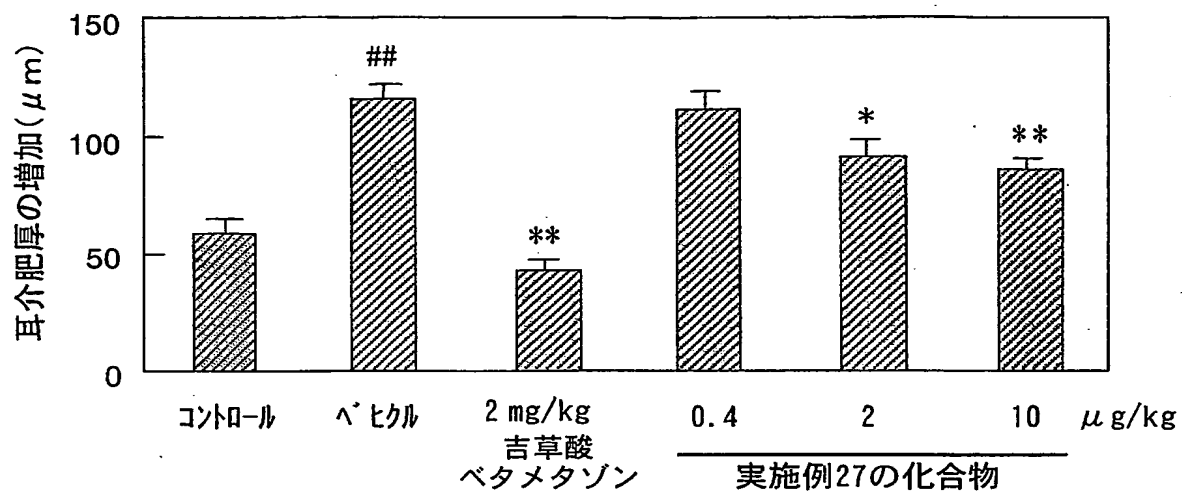
請求項29は、「次式(XV)」と記載し、その化合物ナンバーも「(XV)」と記載すべきところ、共に『(XIII)』と記載してしまったので、その点を補正した。

補正後における式(XV)である化合物は、化学構造に変更はなく、化合物ナンバーについての記載ミスである。

請求項30および請求項31は、請求項29の補正の結果、従属請求項に付随する化合物のナンバーの補正である。

1 / 1

第1図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D493/14, A61K31/35, A61P37/08, A61P17/00, A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D493/14, A61K31/35, A61P37/08, A61P17/00, A61P29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-213775 A (Pola Chemical Industries Inc., Kinji ISHIDA), 07 August, 2001 (07.08.01), Claim 1 (Family: none)	1-31
A	V.K. AHLUWALIA et al., A New & Convenient Synthesis of Benzofuroflavones, Indian Journal of Chemistry, 1987, Vol.26B, pages 229 to 231, compounds 5, 6, 9, 14	1-31
A	Toshihiro KUMAZAWA et al., Cleavage of the C-C linkage between the sugar and the aglycon in C-glycosylphloroacetophenone, and the NMR spectral characteristics of the resulting di-C-glycosyl compound, Carbohydrate Research, 2001, Vol.334, 3, pages 207 to 213, compounds 1a, 3a	30,31

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 May, 2004 (12.05.04)Date of mailing of the international search report
25 May, 2004 (25.05.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

PCT/JP2004/005451 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005451

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Toshihiro KUMAZAWA et al., Synthesis of C-gly copyranosylphloroacetophenone derivatives and their anomerization facilitated by 1,3-diaxial interactions, Carbohydrate Research, 2002, Vol. 337, 11, pages 1007 to 1013, compounds 6, 9 to 11, 13	30, 31
A	JP 2001-316398 A (OS Kogyo Kabushiki Kaisha), 13 November, 2001 (13.11.01), Claim 6 (Family: none)	1-36
A	Michinori KUBO et al., Scutellariae Radix. X. Inhibitory Effects of Various Flavonoids on Histamine Release from Rat Peritoneal Mast Cells in Vitro, Chem.Pharm.Bill., 1984, Vol.32, 12, pages 5051 to 5054, full text	1-36
P,X	JP 2004-35474 A (Suntory Ltd.), 05 February, 2004 (05.02.04), Full text & WO 2004/5296 A1	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005451

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005451

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

The chemical structure common to compounds (I) of claim 1 and compounds (XIII) of claims 30 and 31 is publicly known as disclosed in the following documents and is therefore not considered to be a technical feature which makes a contribution over the prior art.

Thus, the invention of claim 1 and a group of inventions of claims 30 and 31 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

Toshihiro KUMAZAWA et al, Cleavage of the C-C linkage between the sugar and the aglycon in C-glycosylphloroacetophenone, and the NMR spectral characteristics of the resulting di-C-glycosyl compound, Carbohydrate Research, 2001, Vol.334, 3, pp.207-213, Compounds 1a and 3a.

Toshihiro KUMAZAWA et al, Synthesis of C-glycopyranosyl-phloroacetophenone derivatives and their anomerization facilitated by 1,3-diaxial interactions, Carbohydrate Research, 2002, Vol. 337, 11, pp.1007-1013, Compounds 6, 9-11, and 13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D 493/14, A61K 31/35, A61P 37/08, A61P 17/00, A61P 29/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D 493/14, A61K 31/35, A61P 37/08, A61P 17/00, A61P 29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPlus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2001-213775 A (ポーラ化成工業株式会社、石田均司) 2001.08.07, 請求項1 (ファミリーなし)	1-31
A	V K AHLUWALIA et al, A New & Convenient Synthesis of Benzo-furoflavones, Indian Journal of Chemistry, 1987, Vol.26B, p.229-231, 化合物5, 6, 9, 14	1-31
A	Toshihiro KUMAZAWA et al, Cleavage of the C-C linkage between the sugar and the aglycon in C-glycosylphloroacetophenone, and the NMR spectral characteristics of the	30, 31

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.05.2004

国際調査報告の発送日

25.5.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小堀 麻子

4C

3336

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	resulting di-C-glycosyl compound, Carbohydrate Research, 2001, Vol.334, 3, p.207-213, 化合物1 a、3 a	
A	Toshihiro KUMAZAWA et al, Synthesis of C-glycopyranosyl-phloroacetophenone derivatives and their anomerization facilitated by 1,3-diaxial interactions, Carbohydrate Research, 2002, Vol.337, 11, p.1007-1013, 化合物6, 9-11, 13	30, 31
A	J P 2001-316398 A (オーエス工業株式会社、北中進) 2001. 11. 13, 請求項6 (ファミリーなし)	1-36
A	Michinori KUBO et al, Scutellariae Radix. X. Inhibitory Effects of Various Flavonoids on Histamine Release from Rat Peritoneal Mast Cells in Vitro, Chem. Pharm. Bill., 1984, Vol.32, 12, p.5051-5054, 文献全体	1-36
PX	J P 2004-35474 A (サントリー株式会社) 2004. 02. 05, 文献全体 & WO 2004/5296 A1	1-36

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲 1 に係る発明における化合物(I)と、請求の範囲 30 及び 31 に係る発明における化合物(XIII)が共通に有する化学構造は下記文献に記載されるように公知であるから、この点を、先行技術に対して貢献する技術的特徴と認めることはできない。

したがって、請求の範囲 1 に係る発明と請求の範囲 30 及び 31 に係る発明群は、互いに単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

Toshihiro KUMAZAWA et al, Cleavage of the C-C linkage between the sugar and the aglycon in C-glycosylphloroacetophenone, and the NMR spectral characteristics of the resulting di-C-glycosyl compound, Carbohydrate Research, 2001, Vol.334, 3, p.207-213, 化合物 1 a、3 a

Toshihiro KUMAZAWA et al, Synthesis of C-glycopyranosylphloroacetophenone derivatives and their anomerization facilitated by 1,3-diaxial interactions, Carbohydrate Research, 2002, Vol.337, 11, p.1007-1013, 化合物 6, 9-11, 13

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.